

Molekulargenetische Aspekte dopaminerger Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit

Dissertationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Technischen Universität Dresden

von

Dipl.-Psych. Alexander Strobel

geboren am 26. Juni 1973 in Rodewisch/Vogtl.

Gutachter:

Prof. Dr. Burkhard Brocke (Technische Universität Dresden)

Prof. Dr. Thomas Goschke (Technische Universität Dresden)

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch (Universität Würzburg)

eingereicht am 21. Dezember 2004

Danksagung

Meinem Betreuer Prof. Dr. Burkhard Brocke danke ich für die vielfältigen Anregungen für die in dieser Arbeit zusammengefassten Studien, vor allem aber dafür, dass er die Potenziale der Molekulargenetik für die Psychologie frühzeitig erkannte und die technischen wie inhaltlichen Bedingungen schuf, die dieses Forschungsprojekt überhaupt möglich machten. Zu Dank verpflichtet bin ich des Weiteren meinem zweiten Gutachter Prof. Dr. Thomas Goschke, durch den ich stärker auch die kognitive Perspektive in meine Überlegungen insbesondere zu den letzten Studien einbezog, was sich als ausgesprochen fruchtbar für die theoretische Fundierung dieser Arbeit erwies. Meinem dritten Gutachter Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch danke ich herzlich für anregende Diskussionen und motivierende Gespräche und seine Unterstützung nicht zuletzt bei der Genotypisierung der Stichproben.

Meinen Kollegen PD Dr. André Beauducel und Dr. Stefan Debener möchte ich von Herzen danken für die schöne und interessante Zeit, die wir gemeinsam verbrachten, und für alles, was sie mir beigebracht und wobei sie mir geholfen haben. Stefan gebührt darüber hinaus mein Dank für seine Beiträge für das Gelingen der letzten Studie. Gleiches gilt für meine Kollegen Johannes Müller und Tilman Hensch, und bei letzterem sowie bei Gernot Pascher möchte ich mich insbesondere dafür bedanken, dass das EEG-Labor stets lief.

Dank sagen möchte des Weiteren Prof. Dr. Richard P. Ebstein für seine bahnbrechenden Arbeiten, die den Startschuss für meine Beschäftigung mit der Molekulargenetik individueller Unterschiede gaben, für seine Ideen und seine technische Unterstützung zu Beginn des Forschungsprojektes. Für die technische Hilfe bei der DNA-Extraktion und Genotypisierung danke ich außerdem Prof. Dr. Herwig O. Gutzeit, Dr. Anja Michel und Dr. Stefan Scholz. Und nicht zuletzt gebührt mein Dank Dr. Gesine Dreisbach und Dr. Martin Reuter, ersterer ebenfalls für die Anregung einer „kognitiven Wende“ in der Betrachtung meines Forschungsgegenstandes, letzterem insbesondere für Rat, Hilfe und Ermutigung.

Meine Diplomandinnen Franziska Paetzold und Kristin Anacker haben mich mit enormer Motivation und Selbständigkeit jeweils eine gute Strecke des Forschungsprojektes begleitet und wichtige Hilfe geleistet. Ihnen möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen, gleichermaßen auch Peggy Lahmer, Anita Tusche, Anja Dietel, Elisabeth Günther, Kristina Hermann, Anja Kräplin und Ina Sockoll sowie Monika Fleischhauer und Sören Enge, die als studentische Hilfskräfte oder einfach aus Interesse bei meinen Studien mitgearbeitet haben. Desgleichen danke ich den Versuchsteilnehmern der einzelnen Studien.

Für Ausgleich und für fröhliche Stunden auch in Zeiten gewisser Motivationstiefs möchte ich meinen Freuden danken, insbesondere allen „Vogtländern“. Motivation und Antrieb hat mir darüber hinaus Josh Homme mit seiner grandiosen Musik gegeben, die mich während der Abfassung dieser Arbeit begleitet hat.

Zuletzt, aber vor allen anderen möchte ich meiner Familie danken: meiner Frau Anja für ihr stetes Interesse und meiner Tochter Annabell für ihr erfrischendes Desinteresse an meiner Arbeit, dafür, dass sie einfach da waren, dass sie da sind. Meinen Schwiegereltern danke ich insbesondere für die Freiräume, die sie mir gerade gegen Ende dieser Arbeit geschaffen haben. Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre beständige Unterstützung und ihr Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Gliederung

1	Einleitung.....	8
2	Dopaminerge Neurotransmission und Verhalten.....	12
2.1	Funktionelle und neurobehaviorale Aspekte dopaminerger Neurotransmission	14
2.1.1	Das kortiko-subkortiko-thalamische Netzwerk	14
2.1.2	Die Dopamin-Antwort als <i>prediction error signal</i>	17
2.1.3	Das Modell tonischer und phasischer Dopamin-Freisetzung	19
2.1.4	Dopaminerge Modulation der Funktionen des präfrontalen Kortex	20
2.1.5	Integration zur Funktion des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks	22
2.1.6	Weitere Gesichtspunkte	24
2.1.7	Fazit zur funktionellen Rolle von Dopamin.....	26
2.2	Dopaminerge Modulation von Temperamentsunterschieden.....	28
2.2.1	Die biosoziale Theorie der Persönlichkeit von Cloninger.....	28
2.2.2	Rolle des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks	30
2.2.3	Ergebnisse aus Validierungsstudien.....	31
2.2.4	Vergleich mit anderen Traitmodellen.....	33
2.2.5	Fazit zur dopaminergen Modulation von Novelty Seeking	39
2.3	Genetische Variation dopaminerger Neurotransmission und Novelty Seeking.....	40
2.3.1	Zur funktionellen Relevanz des DRD4 Exon III Polymorphismus.....	42
2.3.2	Ergebnisse der Studie von Ebstein et al. (1996)	43
2.3.3	Überblick über die weitere Befundlage	44
2.3.4	Beurteilung der Befundlage	46
2.3.5	Fazit zum Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking...	48
2.4	Zusammenfassung	49

3	Genetische Variation dopaminerger Neurotransmission und Temperamentsunterschiede	50
3.1	Fragestellungen.....	50
3.2	Voruntersuchung: Variation in DRD4 Exon III und Novelty Seeking	51
3.2.1	Ausgangspunkt.....	51
3.2.2	Methoden	52
3.2.3	Ergebnisse	55
3.2.4	Diskussion.....	60
3.3	Studie I: Variation in DRD4 und Novelty Seeking	64
3.3.1	Ausgangspunkt.....	64
3.3.2	Methoden	65
3.3.3	Ergebnisse	67
3.3.4	Diskussion.....	71
4	Genetische Assoziationsstudien: Probleme und Perspektiven	75
4.1	Meta-Analysen zu DRD4 Exon III und Novelty Seeking.....	75
4.2	Probleme von Assoziationsstudien und Lösungsmöglichkeiten.....	77
4.2.1	Stichprobengröße und -zusammensetzung	77
4.2.2	Erfassung der Traitausprägung und der Endophänotyp-Ansatz.....	79
4.2.3	Funktionalität genetischer Polymorphismen.....	82
4.2.4	Interaktionseffekte	85
4.3	Fazit und Konsequenzen	86
5	Interaktive Effekte genetischer Variation dopaminerger Neurotransmission auf die Responsivität gegenüber Neuheit	88
5.1	Fragestellungen.....	88
5.2	Studie II: Interaktionen genetischer Polymorphismen	89
5.2.1	Ausgangspunkt.....	89
5.2.2	Methoden	90
5.2.3	Ergebnisse	92
5.2.4	Diskussion.....	94

5.3	Studie III: Variation in DRD4 Exon III und kortikale Responsivität auf Neuheit	97
5.3.1	Ausgangspunkt.....	97
5.3.2	Methoden	102
5.3.3	Ergebnisse	108
5.3.4	Diskussion.....	112
6	Abschließende Diskussion.....	117
6.1	Zusammenfassende Diskussion der Erträge des Forschungsprojektes	117
6.1.1	Ergebnisse des ersten Projektteils.....	118
6.1.2	Ergebnisse des zweiten Projektteils: Studie II.....	119
6.1.3	Bedeutung tonischer und phasischer Dopamin-Effekte	120
6.1.4	Ergebnisse des zweiten Projektteils: Studie III	121
6.2	Offene Fragen.....	123
6.2.1	Erfassung der tonischen Dopamin-Aktivität	123
6.2.2	Differenzielle Funktionalität und Lokalisation von Novelty P3 Subkomponenten	124
6.2.3	Übertragbarkeit auf andere Paradigmen.....	124
6.3	Ausblick	126
	Literatur	127

1 Einleitung

Im Jahr 1996 erschienen in *Nature Genetics* zwei Berichte über eine Assoziation eines genetischen Polymorphismus mit einer Persönlichkeitseigenschaft (Ebstein et al., 1996; Benjamin et al., 1996). Personen mit bestimmten Varianten des Gens für den Dopamin-D4-Rezeptor zeigten höhere Werte in der Temperamentsdimension Novelty Seeking (Cloninger, 1987). Mit diesen Arbeiten sowie einem weiteren, zeitgleich erschienenen Bericht zur Assoziation eines Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens mit Neurotizismus (Lesch et al., 1996) war ein Schritt vollzogen, der sich in der Verhaltensgenetik lange Zeit als folgerichtig abgezeichnet hatte: Erstmalig war es gelungen, Teile der Varianz in Temperamenteigenschaften mit substanzieller Heritabilität durch Variation in bestimmten Genen zu erklären.

War es tatsächlich gelungen?

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten Studien können als Beiträge zur Beantwortung dieser Frage verstanden werden. Dabei wurde das den Untersuchungen zugrunde liegende Forschungsprojekt ursprünglich nicht von einem spezifischen Interesse an genetischen Fragestellungen motiviert. Vielmehr sollte untersucht werden, welche erweiterten Möglichkeiten eine Analyse der Rolle genetischer Variation bei der Temperamentsmodulation für die Validierung biopsychologisch orientierter Persönlichkeitsmodelle bietet und inwieweit auf diese Weise ein eingehenderes Verständnis der neurobiologischen Einflüsse auf individuelle Unterschiede erlangt werden kann. Damit richtete sich das Interesse des Forschungsprojekts auf zunächst zwei der von Plomin und Caspi (1998) hervorgehobenen Problemfelder, in denen sich aus der Nutzbarmachung molekulargenetischer Ansätze weiter gehende Erklärungspotenziale eröffnen können, und fokussierte auf die Aufklärung von (i) biologischen Pfaden zwischen genetischen Faktoren und Verhalten und von (ii) Beziehungen innerhalb und zwischen Verhaltenstendenzen im Persönlichkeitsraum, im

kognitiven Bereich und im Bereich psychischer Störungen (vgl. Brocke, Müller & Strobel, in Druck; Brocke, Strobel & Spinath, 2004).

Wesentliche Ergebnisse des Forschungsprojektes wurden bereits publiziert (Strobel, Wehr, Michel & Brocke, 1999; Strobel et al., 2002; Strobel, Lesch, Jatzke, Paetzold & Brocke, 2003; Strobel et al., 2004) und sollen hier zusammenfassend dargestellt werden. Dabei werden zwangsläufig auch Fragestellungen und Problemspezifikationen berichtet, die beim gegenwärtigen Stand der Forschung bereits aus neuer Sicht bewertet werden müssen. Darüber hinaus bietet die vorliegende Arbeit eine integrative theoretische Grundlage und darauf aufbauende Erklärungsmöglichkeiten für zentrale Befunde des Forschungsprojektes, deren Ausarbeitung im Rahmen der einzelnen Artikel nicht möglich war.

Ausgehend von der Frage nach der Bedeutung von Dopamin für individuelle Unterschiede in Verhaltensdispositionen, kognitiven Funktionen und psychischen Störungen widmet sich das folgende zweite Kapitel in Abschnitt 2.1 zunächst der Darstellung von Befunden und theoretischen Annahmen zur Rolle von Dopamin bei der Modulation der Funktion eines verteilten Netzwerkes, das kortikale und subkortikale Regionen umfasst und das eine wesentliche Bedeutung für die Verarbeitung von Neuheit im Gehirn hat. Mit einer Integration aktueller funktioneller und neurobehavioraler Ansätze soll eine Grundlage geschaffen werden für die Beurteilung der im darauf folgenden Abschnitt 2.2 dargestellten Theorie des Novelty Seeking als einer Operationalisierung der Responsivität gegenüber Neuheit und hier insbesondere der Validität der Annahme einer primär dopaminergen Modulation von individuellen Unterschieden in Novelty Seeking (Cloninger, 1986; 1987). Darauf aufbauend befasst sich Abschnitt 2.3 mit der Assoziation von Novelty Seeking mit Variation im Dopamin-D4-Rezeptor-Gen (DRD4), wie sie von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) berichtet wurde, deren Arbeiten sowie Replikationsstudien nach einer Charakterisierung des Polymorphismus zusammenfassend erörtert und im Hinblick auf weiterführende Fragestellungen diskutiert werden.

Vor diesem Hintergrund werden im dritten Kapitel zwei Studien aus einer ersten Projektphase dargestellt (Strobel et al. 1999; 2002). Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildeten dabei methodische Schwierigkeiten in den bis dahin verfügbaren Assoziationsstudien. Eine Replikation und Erweiterung der Befunde von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) zur Assoziation von Novelty Seeking mit Variation in DRD4 versprach

darüber hinaus Fortschritte bei der Validierung von Cloningers Theorie, die bis dahin im Bereich gesunder Personen nur unzureichend mit Unterschieden in der dopaminergen Aktivität in Verbindung gebracht werden konnte. Zusätzlich sollte bei replizierbaren Effekten des Polymorphismus in DRD4 der Versuch unternommen werden, schrittweise weitere Polymorphismen von Relevanz für die Variation dopaminerg Neurotransmission im Hinblick auf potenzielle Assoziationen mit Novelty Seeking zu untersuchen. Das Ziel dieses Teils des Forschungsprojektes war somit die weitere Aufklärung der genetischen Varianz von Novelty Seeking durch Identifikation additiver Effekte genetischer Polymorphismen.

Insbesondere letzteres Ziel erwies sich jedoch im Zuge der Entwicklungen im Bereich der Molekulargenetik individueller Unterschiede im Allgemeinen und vor dem Hintergrund auch eigener inkonsistenter Befunde zur Rolle des Polymorphismus in DRD4 bei der Modulation von Novelty Seeking als wenig realistisch. Das vierte Kapitel widmet sich daher der zusammenfassenden Darstellung von Meta-Analysen zur Assoziation des DRD4 Polymorphismus mit Novelty Seeking sowie der Diskussion von Problemen und Perspektiven genetischer Assoziationsstudien zur Frage, welche Ursachen sich für die inkonsistente Befundlage bei Assoziationsstudien ausmachen lassen und inwieweit sich daraus ergebende Lösungsansätze zur Klärung der Frage nach einer Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit durch Variation in DRD4 beitragen können.

Davon ausgehend werden im fünften Kapitel zwei weitere Studien (Strobel et al., 2003; 2004) dargestellt, die auf verfolgenswerte Entwicklungen der Molekulargenetik individueller Unterschiede fokussierten, namentlich die Analyse interaktiver Effekte genetischer Polymorphismen und die genauere Definition von Phänotypen unter Einbezug psychophysiologischer Indikatoren. Damit sollten – mit nunmehr noch deutlicherem Schwerpunkt auf genetischen Fragen – weitere Aufschlüsse über die funktionelle Rolle und Verhaltensrelevanz des Polymorphismus in DRD4 erlangt werden.

Im sechsten Kapitel werden die Befunde der einzelnen Studien zusammengefasst, und es werden integrative Erklärungsmöglichkeiten im Hinblick auf die Frage erörtert, welchen Beitrag sie zu einem umfassenderen Verständnis neurobiologischer und insbesondere genetischer Einflüsse auf individuelle Unterschiede in der Responsivität gegenüber Neuheit leisten können. Abschließend werden offene Problemkomplexe im Zusammenhang mit jeweiligen Lösungsansätzen und weiter führenden Fragestellungen diskutiert.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit die in der vorliegenden Arbeit zusammengefassten Befunde und insbesondere die Ergebnisse des zweiten, erst vor kurzem abgeschlossenen Projektteils die Frage nach der funktionellen Rolle des Polymorphismus in DRD4 einer weitergehenden Klärung näher bringen und inwieweit die hier vorgeschlagenen Erklärungen einer empirischen Prüfung stand halten. In jedem Falle aber illustrieren die einzelnen Studien dieses wegbereitenden Forschungsprojektes wesentliche Entwicklungen der Molekulargenetik individueller Unterschiede, zeigen Möglichkeiten und Grenzen dieses noch jungen Forschungsfeldes und verfolgenswerte Ansätze bei der Analyse genetischer Einflussfaktoren auf Verhalten auf.

„And now to something completely different.“

Monty Python

2 Dopaminerge Neurotransmission und Verhalten

Betrachtet man Fossilien der sogenannten kambrischen Explosion, innerhalb derer eine enorme Vielfalt neuer Tierstämme entstand, kann man vielleicht noch etwas Neues sehen – skurrilerweise, handelt es sich bei der kambrischen Explosion doch um einen 500 Millionen Jahre zurück liegenden Zeitabschnitt. In der Tat ist die Begegnung mit absoluter Neuheit zumindest für uns Menschen selten. Was wir gemeinhin als Neuheit bezeichnen, lässt sich genauer als kontextuelle Neuheit klassifizieren: die Wahrnehmung eines – für sich genommen bekannten – Stimulus innerhalb eines unerwarteten Kontextes (Ranganath & Rainer, 2003). Neuheit lässt sich folglich charakterisieren als Abweichung von der Erwartung über den Zustand eines Systems.

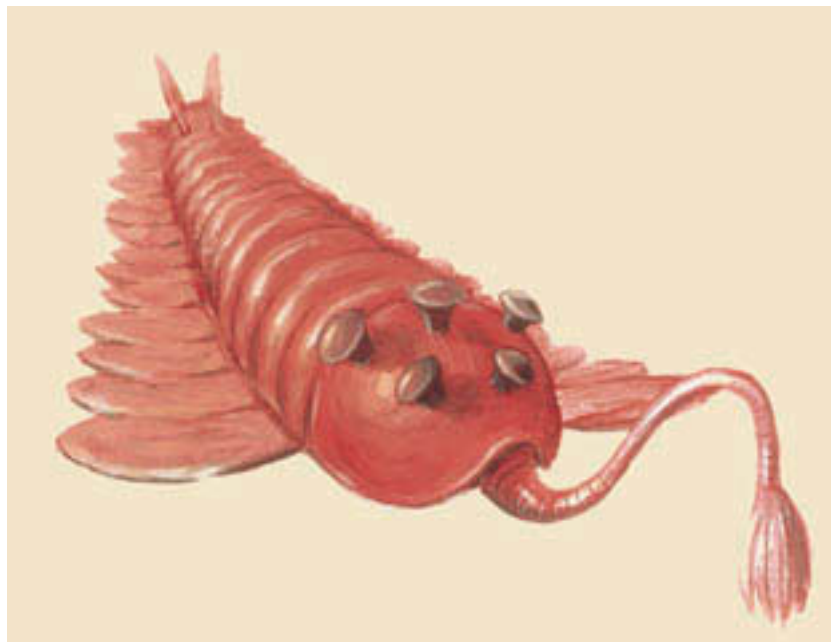


Abbildung 1. *Opabinia*, eine der Arten der kambrischen Explosion

Ein neuer oder vielmehr unerwarteter Stimulus erzeugt dabei eine Orientierungsreaktion (Sokolov, 1963) als Ausdruck einer Zuwendung von Aufmerksamkeit zu diesem Stimulus. Ein wesentliches Kennzeichen der Orientierungsreaktion ist ihre schnelle Habituation: Stimuli verlieren ihren Neuheitscharakter innerhalb kurzer Zeit. Bei Betrachtung einer der Formen der kambrischen Explosion, *Opabinia* (s. Abbildung 1), tritt nach einer Weile durch Einbettung bestimmter Muster dieses Tieres in vorhandene Erfahrungen Vertrautheit ein. Neuheit wird durch Adaptation in kognitive Schemata integriert.

Anders als bei der Begegnung mit (einer Abbildung von) *Opabinia* besitzen neue oder unerwartete Stimuli vielfach Verhaltensrelevanz. Eine Vernachlässigung *relevanter* Abweichungen von erwarteten Systemzuständen kann ebenso negative Konsequenzen für den Organismus haben wie eine zu starke Ablenkung durch *irrelevante* Abweichungen. Dies impliziert bei höheren Organismen das Vorhandensein eines neuronalen Netzwerkes, das den Organismus in die Lage versetzt, (i) Repräsentationen über den Zustand des Systems über den gegenwärtigen Zeitpunkt hinaus aufrecht zu erhalten, mithin Erwartungen zu bilden, und (ii) bei Abweichung des Systemzustandes von diesen Erwartungen Verhalten zumindest kurzzeitig zu unterbrechen, um der Ursache der Abweichung Aufmerksamkeit zuzuwenden. Dies wiederum ist Voraussetzung dafür, (iii) die Implikationen der Abweichung für die Erhaltung oder Entwicklung des Systems durch Abgleich mit aktuellen Repräsentationen und vergangenen Erfahrungen zu analysieren und mit emotionaler und motivationaler Wertigkeit zu versehen. Je nach Ergebnis dieser Analyse muss es das Netzwerk dem Organismus ermöglichen, (iv) aktuelle Repräsentationen unter Ausblendung der Abweichung aufrecht zu erhalten und aktuelles Verhalten fortzusetzen oder aber aktuelle Repräsentationen zu anzupassen, gegebenenfalls alternative Verhaltensziele bzw. -pläne zu repräsentieren und die Ausführung entsprechenden Verhaltens vorzubereiten.

Ein derartigen adaptiven Leistungen in Antwort auf Abweichung von Erwartungen zugrunde liegendes Netzwerk und die Rolle von Dopamin innerhalb dieses Netzwerkes sollen im folgenden Abschnitt 2.1 dargestellt werden. Dazu werden zunächst Netzwerkstrukturen und ihre Innervation durch dopaminerge Projektionen dargestellt. Es werden die Bedingungen charakterisiert, die dopaminerge Neurone aktivieren, und zwei Modi der dopaminergen Aktivität unterschieden. Daran anknüpfend wird schließlich auf das Zusammenspiel der Netzwerkstrukturen in Antwort auf Abweichung von der Erwartung und die modulierende Rolle dopaminergere Neurotransmission eingegangen.

2.1 Funktionelle und neurobehaviorale Aspekte dopaminerger Neurotransmission

Der für die vorliegende Arbeit leitende Gedanke der regulativen Funktion dopaminerger Neurotransmission innerhalb eines Netzwerkes kortikaler und subkortikaler Areale findet sich mit variierender Terminologie in einer Reihe von neurobehavioralen Ansätzen: Robbins und Everitt (1996) beschreiben ein limbisch-striatal-pallidales Netzwerk, das sie als wesentliche Grundlage von Belohnungs- und Motivationsprozessen ansehen. Depue und Collins (1999) sehen in einem kortikolimbisch-striatal-thalamischen Netzwerk die Basis für ein *behavioral approach system*, welches Anreizmotivation vermittele. Ein solches *behavioral approach* oder *activation system* wird außer bei Depue und Collins (1999) auch in weiteren biopsychologischen Persönlichkeitsmodellen angenommen (Cloninger, 1987; Gray, 1991a, b; Zuckerman, 1994a; 1996; Davidson, 2003). Allen diesen Ansätzen sowie auch stärker affektiv (z.B. Ashby, Isen & Turken, 1999), kognitiv (z.B. Miller & Cohen, 1999) oder psychopathologisch orientierten Modellen (z.B. Grace, 2000) gemeinsam ist der integrative Charakter sowie die Betonung der zentralen Rolle dopaminerger Neurotransmission innerhalb des Netzwerkes bzw. Systems. Keiner der Ansätze fokussiert jedoch gleichermaßen auf die Bedeutung dopaminerger Neurotransmission für Motivation, Temperament, Emotion, Kognition und Psychopathologie. Im Folgenden soll deshalb eine solche wünschenswerte Integration zumindest in Ansätzen vorschlagen werden. Damit wird gleichzeitig eine Grundlage für weiter gehende Erklärungen empirischer Befunde geschaffen, als sie der Rekurs auf einen spezifischen Ansatz ermöglichen würde. In Zusammenführung der zugrunde liegenden Ansätze wird das im Folgenden zu charakterisierende Netzwerk als kortiko-subkortiko-thalamisches Netzwerk bezeichnet.

2.1.1 Das kortiko-subkortiko-thalamische Netzwerk

Das kortiko-subkortiko-thalamische Netzwerk umfasst im Wesentlichen wechselseitige direkte und indirekte Verbindungen der Area ventralis tegmentalis (ventral tegmental area, VTA), des Nucleus accumbens, des Hippocampus und der Amygdala, des präfrontalen Kortex, des anterioren Gyrus cinguli, des ventralen Pallidum und des mediodorsalen Thalamus (s. Abbildung 2). Die Strukturen und ihre Verbindungen werden im Folgenden kurz charakterisiert. Unberücksichtigt bleiben an dieser Stelle zunächst der anteriore Gyrus cinguli sowie das nigrostriatale Dopamin-System (s 2.1.6).

VTA – Mesolimbokortikales Dopamin-System

Dopaminerge Neurone in der VTA innervieren vorrangig den Nucleus accumbens, den Hippocampus und die Amygdala (mesolimbisches Dopamin-System) sowie den präfrontalen Kortex und den anterioren Gyrus cinguli (mesokortikales Dopamin-System; Cooper, Bloom & Roth, 1996; Wise, 2004). VTA-Neurone, die den hemmenden Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) ausschütten, ziehen unter anderem zum Nucleus accumbens und zum präfrontalen Kortex. Die VTA-Zielgebiete projizieren direkt oder indirekt zurück in die VTA. So werden dopaminerge VTA-Neurone in den Nucleus accumbens über von dort zurück projizierende GABAerge Neurone gehemmt. Demgegenüber erregen glutamaterge Neurone vom präfrontalen Kortex in die VTA selektiv die Dopamin-Projektionen zurück in den präfrontalen Kortex, nicht die zum Nucleus accumbens (Sesack & Carr, 2002).

Präfrontaler Kortex

VTA-Projektionen innervieren sowohl Pyramidenzellen wie auch GABAerge Interneurone innerhalb des präfrontalen Kortex. Ihre Endigungen liegen dabei nahe denen anderer Afferenzen, die den präfrontalen Kortex zum einen von sekundären sensorischen oder Assoziations-Kortizes erreichen. Der präfrontale Kortex weist zum anderen direkte und über den mediodorsalen Thalamus vermittelte indirekte reziproke Verbindungen mit der VTA, der Amygdala, dem Hippocampus, dem Hypothalamus und dem Nucleus accumbens auf. Darüber hinaus ziehen Efferenzen des präfrontalen Kortex in eine Reihe motorischer Areale (Miller & Cohen, 2001).

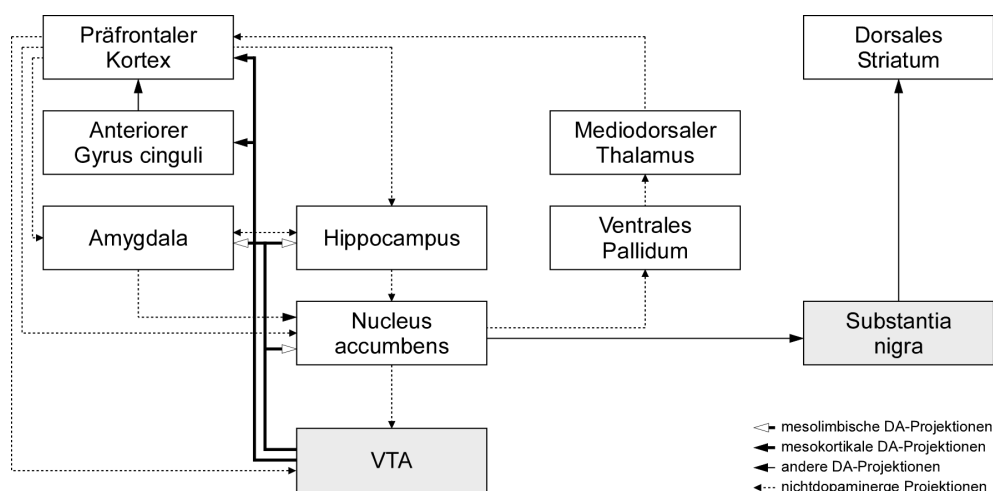


Abbildung 2. Das kortiko-subkortiko-thalamische Netzwerk (Erläuterungen s. Text)

Nucleus accumbens

Neben seiner dopaminergen und GABAergen Innervation aus der VTA erhält der Nucleus accumbens glutamatergen Input von der Amygdala, dem Hippocampus und dem präfrontalen Kortex. Er sendet GABAerge Projektionen zur VTA sowie zum ventralen Pallidum. Das ventrale Pallidum projiziert ebenfalls in die VTA sowie zum mediodorsalen Thalamus, welcher wiederum reziproke glutamaterge Verbindungen mit dem präfrontalen Kortex unterhält und einen regulatorischen Einfluss auf diesen ausübt (Floresco & Grace, 2003).

Amygdala

Die basolaterale Amygdala (BLA) wird innerviert durch Projektionen von unter anderem VTA, sensorischen Arealen, Hippocampus und präfrontalen Kortex. Efferente glutamaterge Neurone ziehen zum Nucleus accumbens und zum präfrontalen Kortex. Die BLA hemmt außerdem den zentralen Nucleus der Amygdala, welcher über GABAerge Neurone eine tonische Hemmung seiner Zielgebiete (VTA, Substantia nigra, Locus coeruleus, Hypothalamus) bewirkt. Der präfrontale Kortex übt dabei einen inhibitorischen Einfluss auf die Aktivität der BLA aus. Dopamin moduliert die Balance zwischen aktivierenden sensorischen und hemmenden präfrontal-kortikalen Einflüssen auf die BLA, indem es erstere potenziert und letztere dämpft (Rosenkranz & Grace, 2001; Grace & Rosenkranz, 2002).

Hippocampus

Der Hippocampus erhält Input von der VTA und von weiteren der genannten Regionen. Er sendet unter anderem Projektionen zum präfrontalen Kortex und zum Nucleus accumbens und unterhält wechselseitige Verbindungen mit der Amygdala (vgl. Abbildung 2).

Die wechselseitigen direkten und indirekten Verbindung der Strukturen des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes erlauben komplexe Prozesse gegenseitiger Erregung und Hemmung. Eine wesentliche Funktion von Dopamin innerhalb dieses Netzwerks ist dabei offenbar die Modulation der Erregbarkeit von Neuronen. Wie erwähnt, liegen die Endigungen dopaminergener Neurone aus der VTA zu den Pyramidenzellen und Interneuronen des präfrontalen Kortex nahe bei den Endigungen anderer Afferenzen. Gleiches gilt für den Nucleus accumbens. Daher vermag Dopamin den Einfluss glutamatergen und GABAergen Inputs durch Depolarisation oder Hyperpolarisation der entsprechenden Neuronen selektiv zu unterstützen oder zu hemmen – selektiv insofern, als dopaminerge Neurone unter bestimmten Bedingungen feuern. Diese werden im Folgenden charakterisiert.

2.1.2 Die Dopamin-Antwort als *prediction error signal*

Nach Schultz (1998) sind dopaminerge Mechanismen wesentlich an der Verarbeitung von Reizen appetitiver Wertigkeit beteiligt (s. Exkurs 1). Neue, neutrale Reize bewirken in Abhängigkeit von ihrer Salienz eine Aktivierung dopaminerger Neurone, die schneller Habituation unterliegt (s. Abbildung 3a). Treten solche Reize jedoch wiederholt und zunächst nicht vorhersagbar gemeinsam mit primären positiven Verstärkern auf, bilden sich Assoziationen zwischen den positiven Verstärkern und den nun als Hinweisreizen fungierenden Stimuli. Die ursprünglich sowohl auf die Nichtvorhersagbarkeit neuer Reize wie auch positiver Verstärker ansprechenden Dopamin-Neurone feuern nun insbesondere in Antwort auf die konditionierten Hinweisreize, während die Dopamin-Antwort auf Verstärkung abnimmt oder verschwindet. Bleibt die vorhergesagte Verstärkung jedoch aus, lässt sich eine Depression der Dopamin-Antwort feststellen. Durch Generalisierung evozieren dabei auch den konditionierten Hinweisreizen ähnliche Stimuli eine Dopamin-Antwort, der eine Depression dieser Antwort folgt, vermutlich als Ausdruck einer als fehlerhaft angesehenen Erwartung von Belohnung. Folgt dennoch eine Belohnung, evoziert diese eine zweite Dopamin-Antwort, bleibt eine Belohnung aus, lässt sich keine Dopamin-Antwort feststellen (s. Abbildung 3b). Von Bedeutung ist im vorliegenden Zusammenhang, dass auch neue Reize eine der durch Generalisation evozierten gleichende Dopamin-Antwort generieren.

Exkurs 1. Funktionen appetitiver und aversiver Reize (nach Schultz, 1998).

Unter lerntheoretischer Perspektive lässt sich eine Vielzahl von Stimuli hinsichtlich ihrer motivationalen Wertigkeit als entweder appetitiv oder aversiv kategorisieren. Appetitive Reize besitzen drei Funktionen: Sie lösen erstens Annäherung (Approach) und konsumatorisches Verhalten aus. Sie erhöhen als positive Verstärker zweitens die Häufigkeit und Intensität von Verhalten, das mit ihrem Auftreten in Verbindung gebracht wird, besitzen somit infolge einer Assoziation von Verhalten und seinen Konsequenzen die Funktion von Anreizen im Sinne von Verhaltenszielen. Sie induzieren drittens subjektive Gefühle der Freude und des Wohlbefindens. Aversive Reize besitzen entgegengesetzte Funktionen: Sie induzieren Rückzug (Withdrawal), erhöhen als

negative Verstärker die Häufigkeit und Intensität von Vermeidungsverhalten und bewirken subjektive Gefühle der Furcht und des Ärgers. Appetitive wie aversive Reize können in Form primärer positiver wie negativer Verstärker oder durch deren häufiges gemeinsames Auftreten mit zuvor neutralen Reizen als Ergebnis eines Lernvorgangs in Form von sekundären positiven oder negativen Verstärkern verhaltenswirksam werden. Sekundäre Verstärker stellen somit Hinweisreize für potenzielle Belohnung (oder Beendigung von Bestrafung) und Bestrafung (oder frustrierende Nichtbelohnung) dar. Sie ermöglichen eine Vorhersage zukünftiger Ereignisse und schaffen dadurch Zeit für die Auswahl und Vorbereitung zielgerichteten Verhaltens.

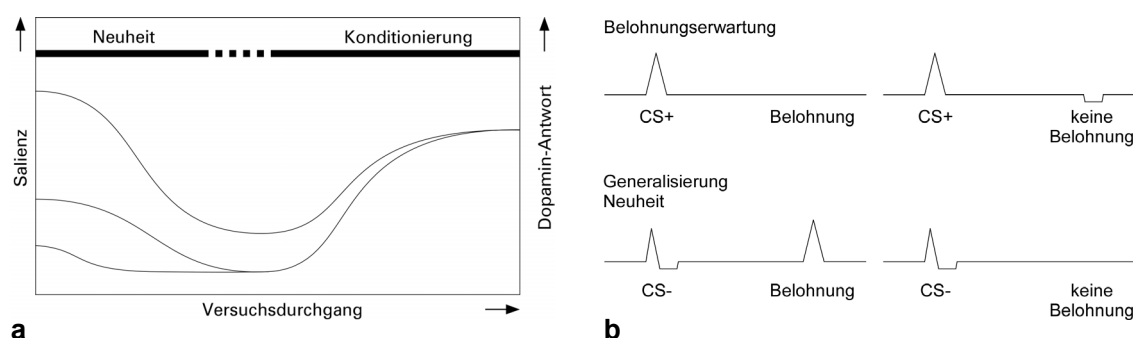


Abbildung 3. Dopamin-Antwort a) auf neue, unterschiedlich saliente Reize vor und nach Konditionierung und b) auf primäre Verstärker, konditionierte Hinweisreize (CS+) und unkonditionierte (CS-), aber den konditionierten ähnliche Reize (Generalisierung) sowie auf Neuheit (nach Schulz, 1998)

Die Antwort dopaminerger Neurone auf konditionierte Hinweisreize für positive Verstärkung oder auf konditionierten Stimuli ähnelnde sowie auf neue und/oder saliente Reize stellt somit ein Signal für das erwartete Eintreten von Ereignissen von appetitiver Wertigkeit dar. Primäre positive Verstärker selbst lösen hingegen nur dann eine Dopamin-Antwort aus, wenn sie unerwartet eintreten, während aversive Reize nach Schultz (1998) kaum Dopamin-Antworten auslösen. Vor diesem Hintergrund charakterisiert Schultz (1998) die Dopamin-Antwort als Ausdruck eines *reward prediction error signal*. Die Dopamin-Antwort ist positiv (Aktivierung), wenn positive Verstärker unerwartet auftreten; sie bleibt aus, wenn positive Verstärker wie erwartet auftreten; und sie ist negativ (Depression), wenn erwartete positive Verstärker ausbleiben. Die Dopamin-Antwort spiegelt somit die Differenz zwischen dem Auftreten und der Erwartung von positiver Verstärkung wider. Diese Annahme lässt sich auf konditionierte appetitive Reize generalisieren: Phasische Dopamin-Antworten reflektieren die Abweichung von der Erwartung appetitiver Reize:

$$\text{Dopamin-Antwort} = \text{Auftreten appetitiver Reize} - \text{Erwartung appetitiver Reize}$$

Horvitz (2000) schlägt ausgehend von einer Integration von Befunden zur Rolle dopaminerger Neurotransmission bei der Verarbeitung appetitiver, aversiver und neuer Reize eine Erweiterung des Modells von Schultz (1998) vor. Es sei die Salienz von Reizen, die eine Dopamin-Antwort auslöse, ihre Assoziation mit positiven Verstärkern erweise sich als nicht zwingend. Die phasische Dopamin-Antwort stelle damit allgemein ein *prediction error signal* dar, das die Abweichung von der Erwartung signalisiert:

$$\text{Dopamin-Antwort} = \text{Ereignis} - \text{Erwartung}$$

Schultz (1998) merkt an, dass die Konzeption der Dopamin-Antwort als (*reward*) *prediction error signal* kaum als geeignet für die Erklärung etwa der komplexen motorischen, kognitiven und motivationalen Effekte dopaminerger Dysfunktion bei Störungen wie Morbus Parkinson oder Schizophrenie angesehen werden kann. Schultz (1998) führt jedoch aus, dass in diesem Zusammenhang zwischen kurz- und mittelfristigen phasischen und längerfristigen tonischen Effekten dopaminerger Neurotransmission unterschieden werden muss. Das *prediction error signal* stelle eine schnelle phasische Dopamin-Antwort dar, während die langsamere phasische Aktivierung dopaminerger Neurone an der Verarbeitung eines breiteren Bereiches nicht nur positiver Reize und die tonische Dopamin-Aktivität an der Modulation komplexer motorischer, kognitiver und motivationaler Prozesse beteiligt seien.

Mit der Unterscheidung in phasische und tonische dopaminerge Mechanismen eröffnet sich die Möglichkeit einer Integration der Annahmen von Schultz (1998) und der Rolle dopaminerger Neurotransmission bei der Modulation kognitiver, emotionaler und motivationaler Funktionen. Eine einflussreiche Theorie phasischer und tonischer Dopamin-Effekte stammt von Grace (1991; 2000). Sie wird im Folgenden kurz vorgestellt.

2.1.3 Das Modell tonischer und phasischer Dopamin-Freisetzung

Grace (1991; 2000) unterscheidet zwei Modi der Dopamin-Freisetzung. *Phasische* Dopamin-Freisetzung führe zu einem starken Anstieg der Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt, die durch Rücktransport über den Dopamin-Transporter (oder enzymatischen Abbau durch COMT, s. Exkurs 2) schnell wieder reduziert werde, ehe Dopamin in extrasynaptische Bereiche diffundieren könne. Wenn dopaminerge Neurone jedoch *tonisch* aktiviert würden (etwa über präsynaptische Stimulation der Dopamin-Freisetzung durch Glutamat), könnten geringe Mengen an Dopamin dem Reuptake entgehen und in extrasynaptische Bereiche diffundieren. Diese Menge reiche nicht aus, um an postsynaptischen Rezeptoren signifikante Wirkung zu entfalten; sie sei jedoch hoch genug, um hochsensitive Autorezeptoren vom D2-Subtyp anzuregen, die die Freisetzung von Dopamin an den Nervenendigungen regulieren. Tonisch erhöhte Dopamin-Niveaus übten damit eine effektive Hemmung der phasischen Dopamin-Freisetzung aus.

Exkurs 2. Neurochemie dopaminerger Neurotransmission

Dopamin gehört mit Noradrenalin zu den Katecholaminen und gemeinsam mit Serotonin zu den Monoaminen. Dopamin wird von Tyrosin-Hydroxylase aus Tyrosin über die Vorstufe L-Dopa aufgebaut und bildet den Vorläufer für die Umwandlung in Noradrenalin durch Dopamin- β -Hydroxylase. Nach seiner Freisetzung bindet Dopamin präsynaptisch an hemmende Autorezeptoren und reguliert die Freisetzung von Dopamin, oder es bindet an postsynaptische Rezeptoren. Dopamin-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die ihre intrazellulären Wirkungen primär über die Stimulation oder Hemmung von Adenylatcyclase (AC) und damit des second messengers cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) entfalten. Dopamin-Rezeptor-Subtypen lassen sich in AC-stimulierende D1-ähnliche (D1, D5) und AC-hemmende D2-ähnliche Rezeptoren (D2, D3, D4) unterteilen (Cooper et al., 1996).

Die dopaminerge Transmitterwirkung wird durch aktiven Rücktransport von Dopamin über den Dopamin-Transporter (DAT) oder durch enzymatischen Abbau beendet. Beim Menschen wird Dopamin von Monoaminoxidase (v.a. MAO-B) und Katechol-O-Methyltransferase (COMT) primär zu Homovanillinsäure (HVA) abgebaut. Der Abbau der Monoamine scheint allerdings im Allgemeinen für die Beendigung der monoaminergen Transmitterwirkung von geringerer Bedeutung zu sein als der Rücktransport (Birbaumer & Schmidt, 1997; Männistö & Kaakkola, 1999). Für Dopamin gilt dies insofern nur bedingt, als Dopamin-Transporter im präfrontalen Kortex in vergleichsweise geringer Dichte vorkommen. Daher hat COMT im präfrontalen Kortex offenbar eine größere Bedeutung bei der Entfernung von Dopamin aus dem synaptischen Spalt (Bilder, Volavka, Lachman & Grace, 2004).

Demnach sollte bei hohen tonischen Dopamin-Niveaus durch die Autorezeptor-vermittelte Hemmung der Freisetzung von Dopamin nur besonders starke oder langanhaltende Stimulation eine kortikale Aktivierung bewirken. Bei niedrigen tonischen Dopamin-Niveaus sollte hingegen auch schwache oder kurzzeitige Stimulation in phasischer Aktivierung kortikaler Neurone resultieren.

2.1.4 Dopaminerge Modulation der Funktionen des präfrontalen Kortex

Vor dem Hintergrund der Annahmen von Schultz (1998) und Grace (1991; 2000) ist es möglich, die Rolle von Dopamin innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes genauer einzugrenzen. Dabei soll zunächst näher auf den präfrontalen Kortex eingegangen werden, da er innerhalb dieses Netzwerkes eine zentrale Stelle einnimmt.

Nach Cohen, Braver und Brown (2002) ist die Balance zwischen den antagonistischen Effekten phasischer und tonischer Dopamin-Aktivität essenziell für die Ausbildung, Aufrechterhaltung und Abschirmung sowie die Aktualisierung mentaler Repräsentationen im präfrontalen Kortex und damit Voraussetzung für zielgerichtetes Verhalten. Phasische Dopamin-Effekte fungierten als *gating signal* für den erforderlichen Aufbau neuer Repräsentationen oder die Aktualisierung bestehender Repräsentationen in Antwort auf saliente, mit appetitiver Wertigkeit versehene Information (s. Horvitz, 2000; Schultz, 1998). Demgegen-

über bewirkten tonische Dopamin-Effekte durch Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses eine Erhöhung der Stabilität von im präfrontalen Kortex aufrecht erhaltenen Repräsentationen. Dies impliziert bei niedriger (tonischer) Dopamin-Aktivität (und/oder hoher phasischer Ansprechbarkeit) eine Instabilität aktueller präfrontal-kortikaler Repräsentationen und deren Anfälligkeit für Interferenz, bei hoher (tonischer) Dopamin-Aktivität (und/oder niedriger phasischer Ansprechbarkeit) durch zu starke Abschirmung gegenüber potenziell relevanter Information hingegen eine unangemessene Überstabilität aktueller Repräsentationen, die in Perseveration resultiert¹.

Ähnliche Annahmen finden sich etwa bei O'Donnell (2003) oder bei Durstewitz und Mitarbeitern (Durstewitz, Kelc & Güntürkün, 1999; Durstewitz, Seamans & Sejnowski, 2000; Seamans, Gorelova, Durstewitz & Yang, 2001), auf deren Befunde Cohen et al. (2002) teilweise aufbauen. Während jedoch Cohen et al. (2002) vermuten, dass phasische Effekte eher durch D2-Rezeptoren und tonische Effekte durch D1-Rezeptoren vermittelt seien, treffen Seamans et al. (2001) keine Unterscheidung hinsichtlich tonischer und phasischer Effekte. Sie halten jedoch ebenfalls antagonistische Wirkungen von D1- und D2-Rezeptoren fest: Dopamin stabilisiere die Fokussierung auf zielbezogene Information durch D1-Rezeptor-vermittelte Erhöhung der Erregbarkeit von GABAergen Interneuronen im präfrontalen Kortex und damit durch Inhibition abweichenden oder schwachen Inputs. Dieser D1-vermittelten Inhibition gehe jedoch eine D2-vermittelte Schwächung der Inhibition voraus, die in der simultanen Aktivierung von gleichermaßen zielbezogenen wie abweichenden oder schwachen Repräsentationen resultiere. In diesem Sinne ermögliche Dopamin über D2-Rezeptor-vermittelte Effekte in einer ersten Phase eine Exploration der Gesamtsituation, während in einer zweiten Phase über D1-Rezeptor-vermittelte Effekte eine begrenzte Menge an Repräsentationen unter Ausblendung schwächeren Inputs fokussiert werde und den Output des präfrontalen Kortex – also zielgerichtetes Verhalten – kontrolliere.

In Integration dieser Ansätze basiert die Stabilisierung von im präfrontalen Kortex aufrecht erhaltenen Aktivierungsmustern neuronaler Ensembles (mithin von Repräsentationen zielbezogener Information) auf einer vermutlich D1-Rezeptor-vermittelten Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses, etwa über die – auch durch tonische Dopamin-Effekte modulier-

¹ Cohen et al. (2002) differenzieren in diesem Zusammenhang nicht eindeutig zwischen tonischen und phasischen Effekten und sprechen vielmehr von hypodopaminergen und hyperdopaminergen *states*; ihre Ausführungen und der Rekurs auf Grace legen jedoch die vom Verfasser in Klammern eingefügten Interpretationen nahe.

te – Hemmung phasischer Dopamin-Freisetzung durch sensorischen Input bei gleichzeitiger Stabilisierung bestehender neuronaler Aktivität. Neue, saliente und/oder mit appetitiver Wertigkeit versehene Information hingegen bewirkt durch kurzzeitige D2-Rezeptor-vermittelte Reduktion hemmender Effekte die Aktivierung weiterer neuronaler Ensembles und – bei hinreichender Stärke oder Dauer der Stimulation – die Aktualisierung bestehender oder den Aufbau neuer Repräsentationen, die wiederum D1-Rezeptor-vermittelten stabilisierenden Einflüssen unterliegen.

Tonische, primär D1-Rezeptor-vermittelte Effekte der Stabilisierung und eher phasische, überwiegend D2-vermittelte Effekte der Plastizität sind dabei nicht auf den präfrontalen Kortex beschränkt. Sie können vielmehr in Anlehnung an eine aktuellen Konzeption des Grace'schen Modells tonischer und phasischer Dopamin-Effekte (Bilder et al., 2004) als allgemeine Funktionsprinzipien dopaminerger Neurotransmission innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks angesehen werden. Zwei aus verschiedenen Kontexten heraus entstandene, doch gleichwohl sehr ähnliche integrative Ansätze der Funktion dieses Netzwerkes als Grundlage zielgerichteten und mithin motivierten Verhaltens (vgl. auch Robbins & Everitt, 1996) werden im Folgenden dargestellt.

2.1.5 Integration zur Funktion des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks

Grace (2000) geht aus von der essenziellen Bedeutung der Funktion des präfrontalen Kortex bei der Integration von Informationen aus verschiedenen kortikalen und subkortikalen Bereichen im Hinblick auf Verhaltensorganisation zum Zwecke der Zielerreichung. Nach Grace (2000) stellt der präfrontale Kortex Verhaltenspläne bereit, die innerhalb des Nucleus accumbens mit hippocampal vermittelten kontextuellen Bedingungen und durch die Amygdala vermittelten affektiven Informationen integriert würden. Hippocampale Information zu aktuellem situativen Kontext oder vergangener Erfahrung unterstütze die Auswahl eines effektiven Verhaltensplans. Bei Anwesenheit von Reizen hoher affektiver Valenz überwiege dabei der Einfluss der Amygdala, was in der Auswahl eines unter diesen Bedingungen effektiveren Verhaltensplans resultiere. Der Verhaltensplan werde dann über das ventrale Pallidum und den mediodorsalen Thalamus zurück in den präfrontalen Kortex gesendet und gegebenenfalls ausgeführt (s. Abbildung 4).

Depue und Collins (1999) gehen von einem persönlichkeitspsychologischen Kontext aus. Sie führen individuelle Unterschiede in Extraversion als einer in allen Traittaxonomien enthaltenen generellen Persönlichkeitsdimension auf differenzielle Anreizmotivation zurück. Anreizmotivation werde von einem *behavioral approach system* vermittelt, das Depue und Collins (1999) als kortikolimbisch-striatal-thalamisches Netzwerk bezeichnen. Innerhalb dieses Netzwerkes komme dopaminerner Neurotransmission eine zentrale Rolle zu.

Depue und Collins (1999) gehen davon aus, dass die Neurone des Nucleus accumbens in Antwort auf primäre und konditionierte Hinweisreize für Belohnung sowie auf Neuheit eine erhöhte Feuerrate zeigen. Diese sei rückführbar auf afferenten Input von Regionen der Amygdala, des Hippocampus und des präfrontalen Kortex (s. Abbildung 4). Diese Strukturen lieferten spezifische Informationen über den salienten Anreizkontext. Die Amygdala sei in die Assoziation von Stimuli mit ihren Kontingenzen involviert. Der Hippocampus liefere Informationen zu kontextuellen Bedingungen. Der präfrontale Kortex schließlich abstrahiere eine integrierte Struktur appetitiver wie aversiver Verhaltenskontingenzen aus Informationen über die Umwelt, die den präfrontalen Kortex aus sensorischen Arealen sowie aus der Amygdala und dem Hippocampus erreichen. Die Aktualisierung sowie die Aufrechterhaltung von Repräsentationen erlernter wie neuer Verhaltenskontingenzen und entsprechender motorischer Programme im *working memory* erlaube den kontinuierlichen, iterativen Vergleich der Valenz und des Ausmaßes erwarteter Konsequenzen konkurrierender Verhaltensweisen.

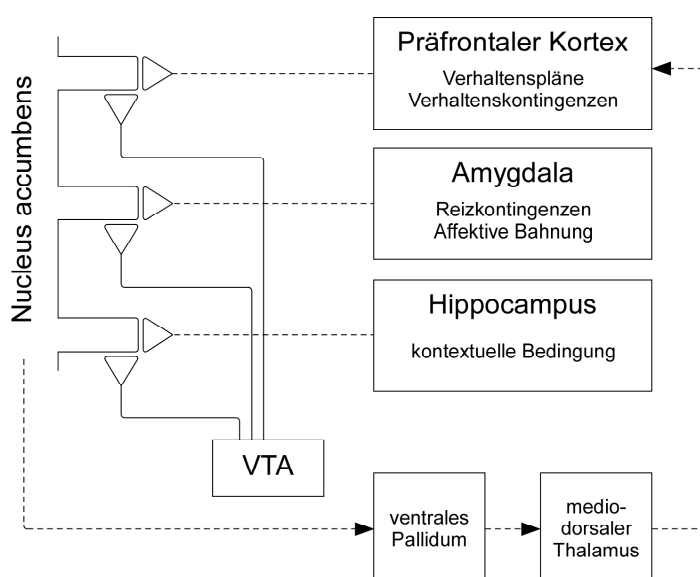


Abbildung 4. Schematische Darstellung der integrativen Funktion des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes nach Grace (2000) und Depue und Collins (1999)

Der Nucleus accumbens integriere diese Inputs im Hinblick auf die motivationale Intensität oder Salienz von Anreizen und errege dann, vermittelt über Projektionen zur Amygdala, autonome und somatomotorische Areale. Außerdem werde über das ventrale Pallidum die Dopamin-Aktivität in der VTA angeregt und somit eine Rückkopplungsschleife zur temporären Aufrechterhaltung des motivationalen Zustandes geschaffen. Das ventrale Pallidum leite Information vom Nucleus accumbens darüber hinaus über den mediodorsalen Thalamus zum präfrontalen Kortex. Dort würden aktuelle Repräsentationen von Kontingenzen anhand dieser Information gegebenenfalls aktualisiert, was wiederum den Ausgangspunkt weiterer Integration bilde. Die Rolle von Dopamin sehen Depue und Collins (1999) dabei in der Modulation des Informationsflusses zur Aufrechterhaltung motivationaler Zustände in Antwort auf saliente Reize bzw. Anreize sowie in Antwort auf Neuheit².

2.1.6 Weitere Gesichtspunkte

In der bisherigen integrativen Betrachtung der funktionellen und neurobehavioralen Rolle dopaminerger Neurotransmission konnten verschiedene Aspekte nicht ausreichend berücksichtigt werden. Sie sollen, soweit für diese Arbeit und weiterführende Überlegungen von Relevanz, im Folgenden kurz angesprochen werden.

Rolle weiterer Neurotransmitter

Die Rolle weiterer Neurotransmitter wie Acetylcholin, Noradrenalin oder Serotonin bei der Modulation der genannten Funktionen wurde bisher ausgespart. In der Tat kommen etwa verschiedene Serotonin-Rezeptor-Subtypen und der Serotonin-Transporter in zahlreichen Strukturen des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes vor (Varnas, Halldin & Hall, 2004), und serotonerge Mechanismen üben einen Einfluss auf die Amygdala-Reaktivität auf emotionale Reize aus (Hariri et al., 2002). Die Aktivierung eines serotonerg und noradrenerg modulierten *behavioral inhibition system* bewirkt nach Gray (1991a, b) Verhaltenshemmung, erhöhte Aufmerksamkeit und *arousal* auch in Antwort auf neue Reize. Im Rahmen von Studie II des hier beschriebenen Forschungsprojektes (s. 5.2) wird noch näher auf serotonerge Einflüsse auf die Responsivität gegenüber Neuheit einzugehen sein.

² Salienz besitzen jedoch auch und in besonderem Maße aversive Reize. Depue und Collins (1999) weisen jedoch darauf hin, dass Anreizmotivation nicht ausschließlich positiven und mithin appetitiven, sondern auch aversiven Charakter tragen kann. Zielgerichtetes Verhalten umfasse auch die aktive Vermeidung negativer Konsequenzen. Sie sprechen dabei von „approach to the reward of safety (Depue und Collins, 1999; S. 505)“, ein Gedanke, der sich auch bei Ikemoto und Panksepp (1999) findet. Darüber hinaus würden appetitive und aversive Reize möglicherweise in separaten, aber überlappenden neurobiologischen Netzwerken verarbeitet.

Rolle des nigrostriatalen Dopamin-Systems

Wenngleich die Dopamin-Aktivität innerhalb des mesolimbokortikalen nicht isoliert von der innerhalb des nigrostriatalen Dopamin-Systems zu betrachten ist, kann die Verhaltensrelevanz nigrostriataler dopaminerger Neurotransmission hier nicht angemessen diskutiert werden. Für die weitere Darstellung ist allerdings von Belang, dass das nigrostriatale Dopamin-System, das von der Substantia nigra zu vor allem Nucleus caudatus und Putamen zieht, mit Bewegungskontrolle in Verbindung gebracht wird (Birbaumer & Schmidt, 1997). Der Untergang nigrostriataler dopaminerger Neurone führt zur Parkinson-Erkrankung, bei der neben den motorischen Beeinträchtigungen mit fortschreitender Erkrankung auch Veränderungen in Temperamentsausprägungen feststellbar sind (s. 2.2.3) und bei der vergleichbare kognitiv-motivationale Defizite beobachtbar werden wie bei mesolimbokortikaler Dysfunktion (vgl. Bergman & Deuschl, 2002; s. nächster Abschnitt).

Dopaminerge Dysfunktion und Psychopathologie

Eine Differenzierung in primär motorische nigrostriatale und primär temperamentsmäßige und kognitiv-motivationale mesolimbokortikale dopaminerge Effekte ist auch bei weiteren Störungen nur bedingt sinnvoll. So haben dopaminerg wirksame Substanzen und Drogen motorische Neben- und Langzeitwirkungen. Ebenso wird in Theorien zu neurobiologischen Mechanismen der Entstehung und der Aufrechterhaltung von Substanzmissbrauch von einer dysfunktionalen, dopaminerg vermittelten Anreizsalienz innerhalb eines Netzwerkes ausgegangen, das wesentliche Strukturen des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes umfasst (Goldstein & Volkow, 2002; Martin-Soelch et al., 2001). Auch Schizophrenie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) als so genannte frontostriatale Störungen werden mit dopaminergischer Dysfunktion in Verbindung gebracht und weisen sowohl kognitiv-motivationale wie auch motorische Symptome auf (Bradshaw & Sheppard, 2000; Swanson, Castellanos, Murias, LaHoste & Kennedy, 1998). So zeigen sich bei ADHS unter anderem Defizite in der Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit und in Verhaltenshemmung (Barkley, 1997), Phänomenen, die auch in Verbindung mit extremen Ausprägungen in Temperamenteigenschaften gebracht werden (s. 2.2).

Rolle des anterioren Gyrus cinguli

Unter den Strukturen, deren Dysfunktion etwa bei ADHD eingehend untersucht wurde, ist der anteriore Gyrus cinguli (z.B. Fallgatter et al., 2004), der eine sehr dichte dopaminerge Innervation durch die VTA aufweist (Allman, Hakeem, Erwin, Nichimsky & Hof, 2001).

Prominente Theorien bringen den anterioren Gyrus cinguli in Verbindung mit exekutiver Aufmerksamkeit (Posner, 1994) bzw. mit dem Monitoring von Umweltveränderungen und Informationsverarbeitungs-Konflikten (Botvinick, Braver, Barch, Carter & Cohen, 2001). Dabei kommt offenbar insbesondere den wechselseitigen Verbindungen des anterioren Gyrus cinguli mit dem präfrontalen Kortex eine entscheidende Bedeutung bei exekutiver Kontrolle zu (Miller & Cohen, 2001). Eine mögliche Rolle des anterioren Gyrus cinguli bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit wird unter 5.3 diskutiert.

Dopamin und positiver Affekt

Schliesslich ist zumindest zu erwähnen, dass dopaminerge Aktivierung offenbar mit positivem Affekt einher geht. Eine entsprechende Theorie liegt von Ashby et al. (1999) vor, die davon ausgehen, dass dopaminerge Aktivierung und positiver Affekt in einem wechselseitigen Zusammenhang stehen und dass eine leichte Erhöhung des eines wie des anderen unter anderem in besseren Leistungen in verschiedenen kognitiven Aufgaben resultiert.

2.1.7 Fazit zur funktionellen Rolle von Dopamin

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Dopamin auf komplexe Weise den Einfluss von Erregung und Hemmung innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks moduliert und das Netzwerk damit in die Lage versetzt, zielgerichtetes, motiviertes Verhalten dynamisch zu regulieren. Tonische, primär D1-Rezeptor-vermittelte Dopamin-Effekte erhöhen insbesondere im präfrontalen Kortex das Signal-Rausch-Verhältnis, indem sie zugunsten aktiver neuronaler Ensembles die Erregung inaktiver oder schwach aktivierter Neurone hemmen. Sie ermöglichen somit eine Stabilisierung von neuronalen Aktivierungsmustern, die Repräsentationen des aktuellen wie angestrebten Systemzustandes und der Mittel zur Zielerreichung darstellen. Phasische, vor allem D2-Rezeptor-vermittelte Dopamin-Effekte wirken hemmenden Effekten an Neuronen entgegen und fungieren damit als *gating signal* für den Aufbau neuer oder die Aktualisierung bestehender Repräsentationen in Antwort auf abweichende Information in Form neuer oder salienter und (meist) mit appetitiver Wertigkeit versehener Stimuli. Phasische Dopamin-Effekte werden darüber hinaus vielfach begleitet von positivem Affekt und umgekehrt. Tonische, stabilisierende Effekte hemmen dabei phasische Effekte und stellen damit im Idealfall sicher, dass nur relevante Information in der Aktualisierung bestehender oder dem Aufbau neuer (und damit gegebenenfalls konkurrierender) Repräsentationen resultiert.

Interindividuelle Unterschiede im Dopamin-Niveau unter Normalbedingungen (tonische Funktion) ebenso wie in der dopaminergen Ansprechbarkeit auf relevante Stimulation wie etwa Neuheit (phasische Funktion: Feuerrate, Ausmaß der Freisetzung oder Rezeptorfunktion) bilden somit eine wesentliche Grundlage für differenzielle und gegebenenfalls dysfunktionale Verhaltensmuster in Antwort auf Abweichung, Neuheit oder Salienz und auf primär mit appetitiver Wertigkeit versehene Stimuli. Derartige interindividuelle unterschiedliche Verhaltensmuster können vorübergehender Natur sein (etwa substanzinduziert oder vermittelt über positiven Affekt), sie können jedoch etwa entwicklungsbedingt auch habitueller Natur sein und stellen dann permanente Verhaltensdispositionen dar.

Eine solche als dopaminerg moduliert angenommene Verhaltensdisposition ist die Temperamentsdimension Novelty Seeking. Ihre Charakterisierung und Einbettung in den Kontext der bisherigen Ausführungen bildet den Inhalt der folgenden Abschnitte.

2.2 Dopaminerge Modulation von Temperamentsunterschieden

2.2.1 Die biosoziale Theorie der Persönlichkeit von Cloninger

Cloninger unterscheidet Persönlichkeitseigenschaften in Charakterdimensionen, die kulturellen Einflussfaktoren unterliegen, und Temperamentsdimensionen, die vor allem durch biologische, teils erbliche Faktoren beeinflusst werden (Cloninger, Svrakic & Przybeck, 1993). Die hier interessierenden Temperamentsdimensionen stellen nach Cloninger habituelle, erbliche Reaktionstendenzen auf spezifische Klassen von Stimuli dar.

Novelty Seeking ist charakterisiert als Tendenz zu Exploration und Annäherung bzw. zu aktiver Vermeidung in Antwort auf neue Reize sowie auf Hinweisreize für potenzielle Belohnung oder potenzielle Beendigung von Monotonie oder Bestrafung. *Harm Avoidance* ist definiert als Tendenz, auf aversive Stimuli mit Verhaltenshemmung im Sinne einer passiven Vermeidung von Bestrafung, frustrierender Nichtbelohnung oder – ebenfalls – Neuheit zu reagieren. Daraus resultiert bei durchschnittlicher Ausprägung in Novelty Seeking und Harm Avoidance eine Balance zwischen Exploration und Annäherung in Hinblick auf Neuheit auf der einen und passiver Vermeidung von Neuheit auf der anderen Seite. *Reward Dependence* ist charakterisiert als Tendenz, intensiv auf Belohnung zu reagieren und Verhalten, das zuvor mit Belohnung oder Beendigung von Bestrafung in Verbindung gebracht wurde, aufrecht zu erhalten bzw. seiner Löschung zu widerstehen (s. Tabelle 1). Die individuelle Ausprägung auf diesen Temperamentsdimensionen kann mit dem Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger, 1987) erfasst werden (s. Exkurs 3).

Tabelle 1. Die biosoziale Theorie (nach Cloninger, 1987)

Dimension	Hirnsystem (Monoamin)	Relevante Stimuli	Verhalten
Novelty Seeking	Behavioral Activation (Dopamin)	Neuheit	Exploration
		potenzielle Belohnung	<i>approach</i>
		potenzielle Beendigung von Monotonie oder Bestrafung	aktive Vermeidung, Flucht
Harm Avoidance	Behavioral Inhibition (Serotonin)	konditionierte Signale für Bestrafung, Neuheit oder frustrierender Nichtbelohnung	passive Vermeidung, Löschung
Reward Dependence	Behavioral Maintenance (Noradrenalin)	konditionierte Signale für Belohnung oder Beendigung von Bestrafung	Widerstand gegen Löschung

Exkurs 3. Der Tridimensional Personality Questionnaire

Personen mit überdurchschnittlicher Ausprägung in Novelty Seeking (und mittlerer auf den anderen Dimensionen) charakterisiert Cloninger (1987) als impulsiv, exploratorisch, unbeständig, leicht erregbar, hitzig, verschwenderisch, nonkonformistisch und unordentlich. Sie begeistern sich häufig für neue Interessen und Aktivitäten, sind aber schnell abgelenkt oder gelangweilt und tendieren aber dazu, Details zu vernachlässigen. Demgegenüber lassen sich Individuen mit unterdurchschnittlicher Ausprägung in Novelty Seeking als rigide, besonnen, sparsam, konform und ausdauernd charakterisieren. Sie befassen sich selten mit neuen Interessen und konzentrieren sich auf Details. Zur Erfassung der Ausprägung in Novelty Seeking und den anderen Temperamentsdimensionen liegt der Tridimensional Personality Questionnaire vor (TPQ, Cloninger, 1987). Jede der drei TPQ-Skalen umfasst vier Subskalen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Struktur des TPQ sowie über Reliabilitätskoeffizienten der Skalen des Originalinventars (Cloninger, Przybeck & Svrakic, 1991) sowie der deutschsprachigen Übersetzung (Weyers, Krebs & Janke, 1995). In der Untersuchung von Cloninger et al. (1991) zeigte sich, dass die Skalenwerte des TPQ nur gering von demografischen Faktoren beeinflusst werden. Ausnahmen bildeten Effekte des Alters, des Geschlechts und der sozialen Erwünschtheit.

Die negative Korrelation von Novelty Seeking mit dem Alter resultiert nach Cloninger (1986) aus abnehmendem Interesse an Stimulierung mit zunehmender Reife. Geschlechtseffekte betreffen höhere Werte in Novelty Seeking und niedrigere in Harm Avoidance und Reward Dependence bei Männern. Effekte sozialer Erwünschtheit spiegeln sich in einer negativen Korrelation mit Novelty Seeking wider. Die Untersuchung von Weyers et al. (1995) erbrachte für die deutschsprachige Übersetzung des TPQ vergleichbare Ergebnisse. In Analysen zur Faktorenstruktur des TPQ (Cloninger et al., 1991; Giancola, Zeichner, Newbolt & Stennet, 1994; Weyers et al., 1995) konnten die Faktoren Novelty Seeking und Harm Avoidance repliziert werden. Die Studien lieferten allerdings Hinweise darauf, dass die dreifaktorielle Struktur des TPQ nicht aufrecht erhalten werden kann, da die Reward Dependence Subskala Persistence einen eigenen Faktor bildet. Cloninger spricht daher in neueren Arbeiten (z.B. Cloninger et al., 1993) von vier getrennten Temperamentsbereichen. Eine entsprechende Revision und Erweiterung des TPQ liegt mit dem Temperament and Character Inventory vor (TCI, Cloninger, Przybeck, Svrakic & Wetzel, 1994; dt. Richter, Eisemann, Richter & Cloninger, 1999), das auch die Erfassung der Charakterdimensionen *Self-Directedness*, *Cooperativeness* und *Self-Transcendence* erlaubt.

Tabelle 2. TPQ-Skalen und -Subskalen: Itemzahlen und Reliabilitätskoeffizienten

Skalen		Items	α^a	α^b	r_{tt}^c
NS: Novelty Seeking		34	.79	.68 – .75	.76
NS1: Exploratory Excitability	vs. Stoic Rigidity	9	.60	.36 – .54	.68
NS2: Impulsiveness	vs. Reflection	8	.63	.38 – .56	.57
NS3: Extravagance	vs. Reserve	7	.73	.47 – .64	.70
NS4: Disorderliness	vs. Regimentation	10	.49	.44 – .57	.62
HA: Harm Avoidance		34	.85	.77 – .85	.79
HA1: Anticipatory Worry	vs. Uninhibited Optimism	10	.74	.45 – .67	.68
HA2: Fear of Uncertainty	vs. Confidence	7	.70	.52 – .65	.69
HA3: Shyness with Strangers	vs. Gregariousness	7	.63	.51 – .75	.75
HA4: Fatigability & Asthenia	vs. Rigor	10	.68	.71 – .75	.59
RD: Reward Dependence		30	.75	.55 – .69	.70
RD1: Sentimentality	vs. Insensitiveness	5	.57	.39 – .46	.59
RD2: Persistence	vs. Irresoluteness	9	.65	.35 – .58	.61
RD3: Attachment	vs. Detachment	11	.74	.55 – .67	.69
RD4: Dependence	vs. Independence	5	.57	.37 – .44	.51

Anmerkungen. ^a Cronbachs α , N = 160 deutsche Erwachsene, Weyers et al. (1995); ^b Cronbachs α , N = 1019 US-amerikanische Erwachsene; Cloninger et al. (1991); ^c Retest-Reliabilität (6 Monate), N = 441 US-amerikanische Erwachsene, Cloninger et al. (1991)

Unterschiede in der Ausprägung auf diesen drei Dimensionen basieren nach Cloninger (1986; 1987) auf der teilweise erblichen differenziellen Aktivität spezifischer Hirnsysteme und zentraler Monoamine. Während Harm Avoidance mit einem primär serotonerg modulierten *behavioral inhibition system* und Reward Dependence mit einem primär noradrenerg modulierten *behavioral maintenance system* in Verbindung stehe, reflektierten individuelle Unterschiede in Novelty Seeking die differenzielle Aktivität eines primär dopaminerg modulierten *behavioral activation system* (s. Tabelle 1). Das *behavioral activation system* im Sinne Cloningers entspricht dabei weit gehend dem von Depue und Collins (1999) postulierten *behavioral approach system* (s. 2.1.5). Es umfasst bei Cloninger (1987) das mesolimbokortikale sowie das nigrostriatale Dopamin-System. Cloninger (1986) nimmt bei hoher Ausprägung in Novelty Seeking eine niedrige dopaminerge Aktivität innerhalb des *behavioral activation system* an. Dies impliziert hohe phasische dopaminerge Ansprechbarkeit.

Zur Frage der Erbllichkeit von Novelty Seeking liegen Befunde vor, nach denen 58-61% der Varianz in Novelty Seeking auf genetische Einflüsse rückführbar sind (Heath, Cloninger & Martin, 1994). Eine Beurteilung der Konstruktvalidität der Annahmen von Cloninger erfolgt im Folgenden (i) anhand eines Vergleich mit Modellannahmen zur Funktion des unter 2.1 beschriebenen Netzwerkes, (ii) durch einen Überblick über Validierungsstudien und (iii) im Rahmen einer Analyse von Beziehungen zu anderen Temperamentsmodellen.

2.2.2 Rolle des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes

Die Annahme niedriger tonischer (und hoher phasischer Dopamin-Aktivität) bei Personen mit hoher Ausprägung in Novelty Seeking lässt sich stützen auf Modelle zu vermutlich stabilisierenden tonischen und plastischen phasischen Dopamin-Effekten und zu entsprechenden verhaltensmäßigen Auswirkungen dopaminerger Hypofunktion. Eine verringerte tonische Dopamin-Aktivität und erhöhte phasische Ansprechbarkeit resultiert danach in einer höheren Anfälligkeit zielbezogener Repräsentation für Interferenz durch salienten, aber gegebenenfalls irrelevanten Input und entsprechend gesteigertes *approach*-Verhalten. Dies äußert sich auf Verhaltensebene in erhöhter exploratorischer Aktivität und Impulsivität bzw. Unbeständigkeit. Die Instabilität zielbezogener Repräsentationen erklärt auch die von Cloninger (1987) beschriebene Begeisterung für neue Interessen und Aktivitäten und schnelle Ablenkbarkeit bei hoher Ausprägung in Novelty Seeking (s. Exkurs 3). Ungeachtet der Plausibilität derartiger Überlegungen liefern empirische Studien ein heterogenes Bild.

2.2.3 Ergebnisse aus Validierungsstudien

Cloninger (1987) nennt als Belege für seine Annahmen Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien sowie aus Arbeiten zur Wirkung von Dopamin-Agonisten und -Antagonisten. Vollständige Läsionen in VTA und Nucleus accumbens führten zur Vernachlässigung neuer Stimuli und reduzieren spontane Aktivität und Erkundungsverhalten. Dopamin-Agonisten wie Amphetamine, Kokain oder auch Alkohol verstärkten Euphorie und exploratorische Aktivität, während die Gabe von Dopamin-Antagonisten wie Haloperidol zu verminderter exploratorischer Aktivität, Anhedonie und reduzierter Responsivität auf positive Verstärkung führt (zsf. Cloninger, 1987). Neuere Befunde zur dopaminergen Modulation von Novelty Seeking im Humanbereich stammen aus (i) neuroendokrinen und (ii) positronenemissionstomografischen (PET) Studien sowie (iii) aus Studien zu Novelty Seeking bei Parkinson-Patienten (s. a. Cloninger, Adolfsson und Svrakic, 1996). Sie sollen im Folgenden zusammengefasst und bewertet werden. Neuere tierexperimentelle Befunde wurden dabei nicht berücksichtigt (s. hierfür Bardo, Donohew & Harrington, 1996).

Neuroendokrinologische Studien

Unter Bezugnahme auf Cloninger et al. (1994) verweisen Cloninger et al. (1996) darauf, dass Novelty Seeking in gesunden Freiwilligen positiv mit dem Plasma-Prolaktin-Niveau assoziiert sei, das unter anderem eine niedrige dopaminerge Aktivität reflektiert. Eine positive Korrelation von Novelty Seeking mit dem Plasma-Prolaktin-Niveau stellten auch Gerra et al. (1999) fest, fanden darüber hinaus jedoch auch eine positive Korrelation mit dem Plasma-Niveau von Noradrenalin. Gerra et al. (2000) beobachteten eine positive Korrelation von Novelty Seeking mit der *growth hormone* (GH) Antwort auf Stimulation durch den D2-Antagonisten Bromocriptin und eine negative Korrelation mit der Bromocriptin-induzierten Hemmung der Prolaktin-Antwort. Die Autoren interpretieren diesen Befund dahingehend, dass Novelty Seeking hypothesenkonform positiv mit der Sensitivität postsynaptischer D2-Rezeptoren und mithin mit reduzierter präsynaptischer Dopamin-Freisetzung korreliere. Hansenne et al. (2002) fanden eine positive Korrelation zwischen der durch den D2-Agonisten Apomorphin induzierten GH-Antwort und Novelty Seeking. Ein ähnliches Resultat erzielten Wiesbeck, Mauerer, Thome, Jakob und Boening (1995) in einer Stichprobe von Alkoholikern, welches in einer Studie von Heinz et al. (1996) allerdings nicht repliziert werden konnte.

PET-Studien

In einer PET-Untersuchung fanden Breier et al. (1998) keine signifikanten Korrelationen von Novelty Seeking oder seinen Subskalen mit der Dopamin-D2-Rezeptor-Bindung im dorsalen Striatum. Suhara et al. (2001) hingegen beobachteten bei Schizophrenen eine negative Korrelation von Novelty Seeking mit der D2-Rezeptor-Bindung in der rechten Insula. Der regionale Blutfluss in der rechten Insula sowie im linken anterioren Gyrus cinguli war auch in einer SPECT-Studie von Sugiura et al. (2000) mit Novelty Seeking korreliert, allerdings positiv. Sugiura et al. (2000) interpretieren diese positiven Korrelationen als im Einklang mit einem inhibitorischen Einfluss von Dopamin auf den regionalen Blutfluss und mit der Annahme einer niedrigeren Dopamin-Aktivität bei hoher Ausprägung in Novelty Seeking. Die in diesem Zusammenhang vielleicht eindrucksvollste Arbeit legten Leyton et al. (2002) vor. Die Autoren fanden eine Korrelation zwischen Novelty Seeking sowie der Subskala NS1 (Exploratory Excitability) und der Amphetamin-induzierten Erhöhung extrazellulären Dopamins im ventralen, nicht jedoch im dorsalen Striatum.

Studien bei Parkinson-Patienten

Menza, Mark, Burn und Brooks (1995) stellten in einer PET-Studie mit Parkinson-Patienten eine positive Korrelation von Novelty Seeking mit dem Uptake von [^{18}F]-Dopa im (linken) Nucleus caudatus fest. Eine Studie von Menza, Golbe, Cody und Forman (1993) ergab außerdem, dass Parkinson-Patienten niedrigere Werte in Novelty Seeking, jedoch keine Abweichungen in anderen Temperamentsbereichen aufwiesen. Beide Ergebnisse werden allerdings durch Befunde von Kaasinen et al. (2001) nur bedingt gestützt: Ältere Parkinson-Patienten wiesen zwar leicht niedrigere Werte in Novelty Seeking auf, es fand sich jedoch für keine der untersuchten Regionen (ventrales und dorsales Striatum, orbitomedialer und dorsolateraler präfrontaler Kortex) eine Korrelation zwischen Novelty Seeking und dem [^{18}F]-Dopa-Uptake. Bei jüngeren Parkinson-Patienten konnten zudem keine niedrigeren Werte in Novelty Seeking festgestellt werden (Jacobs, Heberlein, Vieregge & Vieregge, 2001). Tomer und Aharon-Peretz (2004) fanden nur bei Parkinson-Patienten, bei denen die motorischen Defizite zuerst rechts auftraten, niedrigere Werte in Novelty Seeking und interpretieren dieses Resultat vor dem Hintergrund von Hemisphären-Asymmetrien: Motorischen Defiziten der rechten Körperseite liege eine dopaminerge Dysfunktion der linken Hirnhemisphäre zugrunde, die nicht nur das nigrostriatale, sondern auch das mesolimbokortikale Dopamin-System betreffe. Die Unterschiede in Novelty Seeking bei Parkinson-

Patienten ließen sich erklären unter Rückgriff auf das Modell von Davidson (z.B. Davidson, 2003), nach dem Defizite bei *approach*-Verhalten aus einer verringerten linksfrontalen kortikalen Aktivierung durch ein lateralisiertes *approach system* resultieren.

Die genannten Befunde stützen somit die Annahmen von Cloninger nur global. Im Detail bleiben Fragen offen, zu deren Beantwortung zunehmend verfeinerte Methoden zur Verfügung stehen. Die zu verzeichnenden Probleme der Validierung der Annahmen von Cloninger dürften dabei auch auf messtheoretische Schwierigkeiten des TPQ als eines Instrumentes zur Erfassung von Cloningers Dimensionen rückführbar sein (Weyers et al., 1995). Das Anliegen der Beschreibung genereller Dimensionen interindividueller Unterschiede kollidiert hier mit dem der möglichst genauen Verhaltensvorhersage in spezifischen Situationen. Dieser Schwierigkeit wird durch Differenzierung in Subskalen begegnet, die empirisch und psychometrisch allerdings eher unzureichend validiert sind und eine teilweise unbefriedigende Reliabilität aufweisen. Gleiches gilt auch für andere Traitmodelle (vgl. Beauducel, 2002). Daher mag eine Konstruktvalidierung von Novelty Seeking durch Vergleich mit ähnlichen, im Detail aber nicht weniger problematischen Traitmodellen als wenig aussagekräftig erscheinen. Ein solcher Vergleich ermöglicht gleichwohl anhand der Analyse von Konvergenzen und Divergenzen bezüglich zentraler Konstruktannahmen eine differenziertere Beurteilung des Konstruktes Novelty Seeking und gegebenenfalls Hinweise auf weiterführende Forschungsstrategien.

2.2.4 Vergleich mit anderen Traitmodellen

Wie eingangs erwähnt, liegt die Annahme eines dopaminerg modulierten *behavioral approach* oder *activation system* nahezu allen neueren biopsychologischen Persönlichkeitsmodellen zugrunde (Gray, 1991a, b; Zuckerman, 1994a; 1996; Davidson, 2003; Depue & Collins, 1999). Es entspricht im Wesentlichen dem unter kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerk. Annahmen zur Rolle von Dopamin bei der Modulation von Netzwerk-Funktionen und damit von individuellen Unterschieden in Antwort auf appetitive Reize und Neuheit treffen dabei insbesondere Zuckerman und Depue und Collins.

Zuckerman: Sensation Seeking

Zuckerman (1994a) beschreibt Sensation Seeking als die Tendenz zur Suche nach vielfältigen, neuen, komplexen und intensiven Sinneseindrücken und Erfahrungen und als Be-

reitschaft, dafür Risiken einzugehen. Auf psychometrischer Ebene wird Sensation Seeking mit den Sensation Seeking Scales Form V erfasst (SSS-V, Zuckerman, Eysenck & Eysenck, 1978; dt.: Beauducel, Strobel, Strobel & Brocke, 1999; Beauducel, Strobel & Brocke, 2003). Sensation Seeking wird als Gesamtwert über vier Subskalen ermittelt: *Thrill and Adventure Seeking*, *Experience Seeking*, *Disinhibition* und *Boredom Susceptibility*. Zuckerman integriert sein Traitkonzept in ein Mehrebenen-Modell, das deskriptive und explanative Beschreibungsebenen in einer quasi-hierarchischen Form umfasst. Individuelle Unterschiede in der Ausprägung des psychometrischen Traits Sensation Seeking werden dabei erklärt durch differenzielle Effekte auf vor allem psychophysiologischer, neurochemischer und genetischer Ebene (Zuckerman, 1994b). Auf neurochemischer Ebene formuliert Zuckerman (1993; 1994a; 1995; 1996) ein Modell zu Einflüssen der Aktivität von Monoaminen, Enzymen und Hormonen auf die Ausprägung in Sensation Seeking (s. Abbildung 5). Sensation Seeking kann dabei in das allgemeinere Traitkonzept *Psychoticism-Impulsive Unsocialised Sensation Seeking* (P-ImpUSS) eingebettet und den Traits *Extraversion-Sociability* und *Neuroticism-Anxiety* gegenübergestellt werden (s.a. Zuckerman, Kuhlman, Joireman, Teta & Kraft, 1993). Eine hohe Ausprägung in P-ImpUSS reflektiert dabei (i) stark ausgeprägte Annäherungstendenzen (*approach*) als Ausdruck einer erhöhten Dopamin-Aktivität sowie direkter oder indirekter modulierender Einflüsse der Aktivität von Geschlechtshormonen und Monoaminoxidase B (MAO B); geringe Verhaltenshemmung (*inhibition*) infolge geringer Serotonin-Aktivität; und (iii) geringe kortikale und autonome Erregung (*arousal*) als Konsequenz niedriger noradrenerger Aktivität, die wiederum durch die Aktivität von Dopamin-Beta-Hydroxylase (DBH), Endorphinen und GABA beeinflusst wird (Zuckerman, 1996).

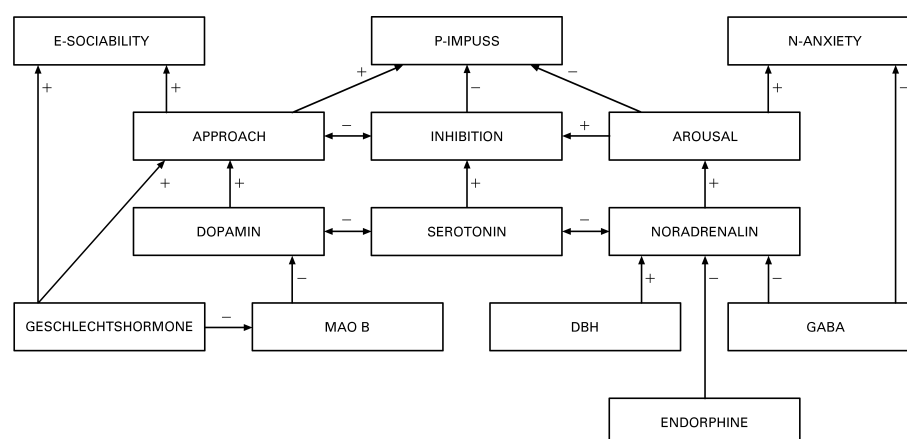


Abbildung 5. Zuckermans psychopharmakologisches Modell des Psychoticism-Impulsive Unsocialised Sensation Seeking (nach Zuckerman, 1996); Abkürzungen s. Text

Die Befundlage zur Validität von Zuckermans neurochemischen Annahmen ist ähnlich inkonsistent wie die bei Validierungsstudien zu Novelty Seeking. Ausgehend von einer Sichtung einer breiten Datenbasis (s. Brocke, Strobel & Müller, 2003) lässt sich zwar festhalten, dass dopaminerge Aktivität eine Rolle bei der Vermittlung von Unterschieden in Sensation Seeking spielen dürfte. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dopaminerger Aktivität oder Ansprechbarkeit auf der einen und individuellen Unterschieden in Sensation Seeking auf der anderen Seite konnte jedoch zumindest im Humanbereich nur vereinzelt und eher für Subkonstrukte von Sensation Seeking aufgezeigt werden (s. etwa Brocke, Beauducel & Tasche, 1999; Netter & Rammsayer, 1991; Netter, Hennig & Roed, 1996; Reuter, Netter, Toll & Hennig, 2002).

Trotz der damit eingeschränkten Möglichkeit einer Konstruktvalidierung von Novelty Seeking anhand empirischer Befunde zu Sensation Seeking liefert ein Vergleich der Kernannahmen beider Modelle zumindest unter heuristischem Gesichtspunkt Hinweise zur Beurteilung der Konstruktvalidität von Novelty Seeking. Wie Cloninger nimmt auch Zuckerman neben einem dopaminerg modulierten *approach*-System ein mit diesem interagierendes, serotonerg moduliertes *inhibition*-System an. Dabei schreibt Cloninger allerdings den drei Transmittern eine je primäre Rolle bei der Modulation der von ihm postulierten Systeme zu und geht mithin von einer eher indirekten Beeinflussung von Novelty Seeking durch serotonerge Aktivität aus, während Zuckerman individuelle Unterschiede in Sensation Seeking als durch die gemeinsame Wirkung der Aktivität der drei Monoamine moduliert ansieht und einen direkten Einfluss serotonerger Aktivität auf Sensation Seeking postuliert. Des Weiteren geht Zuckerman bei hoher Ausprägung in Sensation Seeking von einer hohen Dopamin-Aktivität aus, während Cloninger bei hoher Ausprägung in Novelty Seeking eine niedrige basale Dopamin-Aktivität postuliert. Der Begriff der Transmitter-Aktivität weist allerdings bei Zuckerman gewisse Unschärfen auf (s. Brocke et al., 2003) und lässt auch die Interpretation von hoher Dopamin-Aktivität im Sinne hoher phasischer Ansprechbarkeit zu. Die Unterschiede in der Konzeption der beiden Traits spiegeln sich auch in einer nur teilweisen Überlappung von Sensation Seeking und Novelty Seeking auf korrelativer Ebene wider. Darauf wird noch einzugehen sein.

Depue und Collins: Anreizmotivation und Extraversion

Ausgehend von einer integrativen Betrachtung des Extraversions-Konzeptes identifizieren Depue und Collins (1999) *interpersonal engagement* und *impulsivity* als zwei Kernkonstrukte

des Extraversions-Begriffes, die sich in einer Reihe von Extraversions-Konzeptionen wiederfinden (z.B. bei Eysenck, 1967; Costa & McCrae, 1992, Tellegen, 1982). Sie richten ihr Augenmerk speziell auf erstere Komponente, *interpersonal engagement*, die sich nach ihrer Analyse primär aus *affiliation* und *agency* zusammensetzt. Insbesondere die *agency*-Komponente sehen Depue und Collins (1999) in enger Beziehung zu Anreizmotivation. Das von den Autoren als kortikolimbisch-striatal-thalamisch bezeichnete und als dopaminerg moduliert angenommene Netzwerk wurde unter 2.1.5 besprochen. Hinzuzufügen ist, dass Depue und Collins (1999) ein Schwellenmodell individueller Unterschiede in Anreizmotivation und Extraversion aufstellen, in dem der Bereich verhaltenswirksamer Anreize als abhängig von der Salienz oder Stärke der Anreize und von der postsynaptischen Dopamin-Rezeptor-Aktivierung angesehen wird. Die Höhe der Schwelle für *facilitation* im Sinne von Verhalten in Gang setzender Aktivierung wird dabei durch Serotonin moduliert. Abbildung 6 zeigt das Schwellenmodell: Eine Person B mit hoher postsynaptischer Dopamin-Rezeptor-Aktivierung reagiere dabei auf einen breiteren Bereich von Anreizen als eine Person A mit niedriger postsynaptischer Dopamin-Rezeptor-Aktivierung, da auch Anreize geringerer Salienz oder Intensität die *facilitation*-Schwelle überschreiten könnten. Das Resultat sei eine höhere Flexibilität in motorischen, emotionalen und kognitiven Reaktionsstrategien und in der Anpassungsfähigkeit an Wandel in der Umwelt. Das Modell von Depue und Collins (1999) weist damit deutliche Parallelen zu Cloningers Konzeption des Novelty Seeking auf, wenngleich es mit Extraversion einen nur teilweise mit Novelty Seeking überlappenden Trait zum Fokus hat. Der Grad der Überlappung der beiden Traits soll daher im folgenden Abschnitt dokumentiert werden.

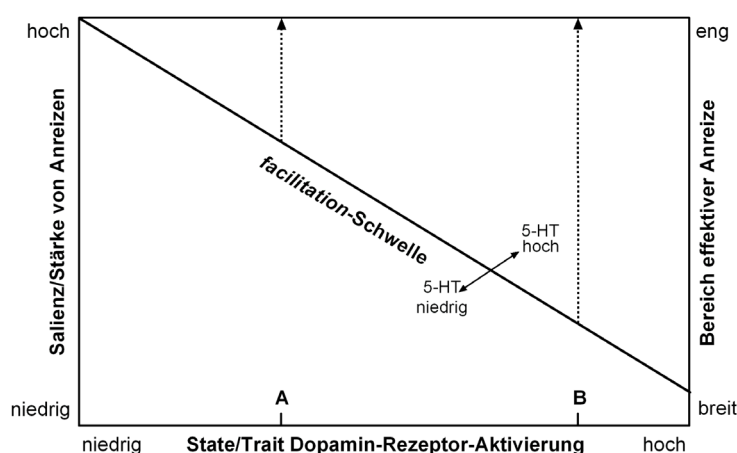


Abbildung 6. Das Schwellenmodell von Depue und Collins (1999); A und B repräsentieren zwei Personen mit niedriger bzw. hoher Dopamin-Rezeptor-Aktivierung und entsprechender Ausprägung in Extraversion (nach Depue & Collins, 1999)

Korrelationen mit anderen Traits

Grundlage der folgenden Analyse korrelativer Beziehungen von Novelty Seeking und seinen Subskalen bildet eine Studie von Weyers et al. (1995), in der anhand von 160 Personen Zusammenhänge zwischen Novelty Seeking und Skalen bzw. Subskalen des Revidierten Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-R, Eysenck, Eysenck & Barrett, 1985; dt.: Ruch, 1999), des Eysenckschen Impulsivitätsfragebogens I7 (Eysenck & Eysenck, 1978; dt.: Eysenck, Daum, Schugens & Diehl, 1990) und der SSS-V analysiert wurden (s. Tabelle 3).

Das EPQ-R basiert auf Eysencks Drei-Faktoren-Modell der Persönlichkeit (vgl. Eysenck, 1967; Eysenck & Eysenck, 1985; Brocke & Battmann, 1992). Psychotizismus äußert sich unter anderem in ordnungswidrigen und impulsiv-aggressiven Verhaltensweisen und korreliert insbesondere mit NS4 (Disorderliness). Extraversion äußert sich in geselligem, aktivem, sorglosem und unbeständigem Verhalten und weist vor allem aufgrund einer hohen Korrelation mit NS1 (Exploratory Excitability) Zusammenhänge zu Novelty Seeking auf. Novelty Seeking zeigt somit keine genaue Entsprechung zu Extraversion, sondern liegt psychometrisch betrachtet zwischen Extraversion und Psychotizismus.

Bei den I7-Skalen Impulsiveness und Venturesomeness handelt es sich nach Eysenck und Eysenck (1977; 1978) um unterscheidbare Aspekte eines breiteren Impulsivitätskonstrukts, wobei Impulsiveness als Maß der Impulsivität im engeren Sinne und geringer Planungseigung einen engeren Zusammenhang mit der NS2 (Impulsiveness) aufweist. Venturesomeness zielt hingegen auf die Erfassung von Risikoneigung und zeigt einen engeren Zusammenhang mit NS1.

Tabelle 3. Korrelationen des Skalen des TPQ mit denen von EPQ-R, I7 und SSS-V (N=160)

	EPQ-R			I7		SSS-V				
	P	E	N	Imp	Vent	SSS	TAS	ES	Dis	BS
NS	.52	.60	.08	.62	.42	.43	.29	.40	.25	.29
NS1	.40	.58	-.22	.33	.49	.43	.33	.37	.22	.33
NS2	.31	.35	.01	.65	.15	.13	.10	.15	.07	.04
NS3	.20	.46	-.18	.32	.23	.19	.14	.18	.07	.12
NS4	.54	.29	.17	.44	.32	.46	.27	.43	.35	.32
HA	-.16	-.40	.71	-.13	-.23	-.12	-.09	-.08	-.05	-.15
RD	-.02	.32	.26	.11	-.04	.02	.01	.14	.02	-.17

Anmerkungen. kursiv: $p < 0.01$; fettgedruckt: $r > .30$; NS = Novelty Seeking; NS1 = Exploratory Excitability, NS2 = Impulsiveness; NS3 = Extravagance; NS4 = Disorderliness; P = Psychotizismus, E = Extraversion, N = Neurotizismus, Imp = Impulsiveness, Vent = Venturesomeness, SSS = Sensation Seeking Gesamtwert, TAS = Thrill and Adventure Seeking, ES = Experience Seeking, BS = Boredom Susceptibility (nach Weyers et al., 1995)

Bezüglich der Zusammenhänge mit Sensation Seeking fällt auf, dass lediglich die Subskalen NS1 und NS4 mit den Sensation Seeking Subskalen, vor allem mit ES (Experience Seeking) korreliert sind. Dies erscheint insofern problematisch, als Korrelationen von NS2 mit den Skalen Disinhibition und Boredom Susceptibility zu erwarten wären, da die letzteren ebenfalls impulsive Verhaltensweisen erfassen. Die NS2-Items zielen jedoch vor allem auf geringe Planungsneigung, während sich das Konzept der Impulsivität bei Disinhibition und Boredom Susceptibility stärker auf Impulsivität im engeren Sinne und Monotonievermeidung bezieht (Beauducel et al., 1999). Ebenfalls auf Itembasis lassen sich die fehlenden Korrelationen der SSS-V-Subskalen mit der Subskala NS3 (Extravagance) erklären, welche im Wesentlichen die Tendenz zu häufigem unbedachten Geldausgeben erfasst.

Ein weiteres verbreitetes Traitkonzept, das Fünf-Faktoren-Modell der Persönlichkeit (u.a. Costa & McCrae, 1992) fand in der Untersuchung von Weyers et al. (1995) als rein deskriptives Modell keine Berücksichtigung. Angaben aus einer Untersuchung von Benjamin et al. (1996), die sich auf (offenbar nach wie vor in Druck befindliche) Daten von Costa und McCrae stützen, sprechen für Zusammenhänge von Novelty Seeking mit Dimensionen des Fünf-Faktoren-Modells, erfasst mit dem Revidierten NEO-Persönlichkeits-Inventar (NEO-PI-R; Costa & McCrae, 1992). Insbesondere berichten Benjamin et al. (1996) unter Berufung auf Costa und McCrae (in Druck) eine positive Korrelation mit Extraversion um 0.30 und eine negative Korrelation mit Gewissenhaftigkeit um 0.60 hin.

Vor dem Hintergrund der genannten Zusammenhänge von Novelty Seeking mit anderen Traits ist festzuhalten, dass es sich bei Novelty Seeking offenbar um ein heterogenes Konstrukt mit zwei Schwerpunkten auf einerseits Exploration und Abenteuer im Sinne einer Responsivität gegenüber Neuheit und andererseits Impulsivität im Sinne etwa einer geringen Planungsneigung handelt. Dies kann als weitere Ursache für die inkonsistente Befundlage in Validierungsstudien angesehen werden. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang die oben erwähnte Studie von Leyton et al. (2002), in der abgesehen vom Novelty Seeking Gesamtwert lediglich die Subskala NS1 mit der Amphetamin-induzierten Erhöhung extrazellulären Dopamins im ventralen Striatum korreliert war. Für weitere Untersuchungen auf der Basis von Cloningers Annahmen ist daher eine eingehendere Differenzierung von Subkonstrukten von Novelty Seeking dringend geboten.

2.2.5 Fazit zur dopaminergen Modulation von Novelty Seeking

Insgesamt betrachtet wird die Bedeutung dopaminerges Neurotransmission bei der Modulation individueller Unterschiede in Novelty Seeking von den Ergebnissen der genannten Studien in einem allgemeinen Sinne durchaus unterstrichen. Die Inkonsistenzen in der Befundlage erlauben jedoch keine eindeutige Aussage zur empirischen Validität der Annahme niedriger tonischer und/oder hoher phasischer Dopamin-Aktivität bei Personen mit hoher Ausprägung in Novelty Seeking. Diese Annahme erfährt nichtsdestoweniger Unterstützung vor dem Hintergrund einer Einordnung des Konstruktes Novelty Seeking in Modelle zur dopaminergen Modulation der Funktion des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks. Parallelen zu zentralen Aussagen weiterer biopsychologischer Persönlichkeitsmodelle und Interkorrelationen mit etablierten Traitdimensionen ermöglichen zudem die schrittweise Validierung und Modifikation der Annahmen zur dopaminergen Modulation individueller Unterschiede in Temperamenteigenschaften.

Obwohl mithin keinesfalls von einer gesicherten Validität der Annahmen Cloningers gerade im Bereich gesunder Personen ausgegangen werden kann, erlaubt die Theorie von Cloninger zum einen die Ableitung von prüfaren Hypothesen. Zum anderen ermöglicht die Theorie unter einer Diathese-Stress-Perspektive die Analyse von neurobiologisch modulierten Vulnerabilitäten und differenziellen Reaktivitäten (vgl. Netter & Brocke, 2000) und damit ein besseres Verständnis psychischer Störungen, auch im Hinblick auf etwa die Entwicklung differenzieller Pharmakotherapie.

Im vorliegenden Zusammenhang kann Cloningers Theorie darüber hinaus als ein Ausgangspunkt für die Analyse der Rolle molekulargenetischer Variation bei der Modulation neurochemischer Funktionen und assoziierter Verhaltensweisen angesehen werden. Das folgende Kapitel widmet sich der Erörterung eines Forschungsbefundes, der vor diesem Hintergrund besonderes innovative Perspektiven und weiter führende Forschungspotenziale eröffnete und den Ausgangspunkt für das hier dargestellte Forschungsprojekt markiert.

2.3 Genetische Variation dopaminerger Neurotransmission und Novelty Seeking

Die im Zuge der Kartierung und Entschlüsselung des menschlichen Genoms fortschreitende Entdeckung von Variation in Genen macht es möglich, essenzielle Fragen der genetischen Vermittlung interindividueller Unterschiede unter Einbezug der molekularen Ebene zu stellen. Darüber hinaus erlaubt die Untersuchung genetischer Polymorphismen (s. Exkurs 4), durch eine Analyse der funktionellen Konsequenzen genetischer Variation und ihrer möglichen Effekte auf phänotypischer Ebene zu weiter entwickelten theoretischen Vorstellungen über die neurobiologischen Grundlagen von Verhalten und Verhaltensunterschieden zu gelangen. Nicht zuletzt zeichnen sich im Bereich psychischer Störungen wesentliche Fortschritte bei der Aufklärung pathogenetischer Faktoren und potenzieller Wirkorte für Psychopharmaka ab.

Exkurs 4. Formen genetischer Polymorphismen

Unter genetischen Polymorphismen werden interindividuelle Unterschiede in der Beschaffenheit von Genen verstanden, die sich gegebenenfalls auf die Struktur und Funktion von Genprodukten (also von Proteinen, z.B. Rezeptoren oder Enzymen) auswirken können und damit auch Einfluss auf die Funktion von Hirnstrukturen oder -systemen haben können, in denen diese Proteine wirken. Genetische Polymorphismen lassen sich zum einen hinsichtlich ihrer Lage unterscheiden. Gene können grob unterteilt werden in (i) regulatorische Regionen oberhalb des Transkriptionsstarts, also des Ortes, an dem das Ablesen eines Gens beginnt; in (ii) kodierende Regionen (Exons), deren Information für den Aufbau eines Genproduktes verwendet wird; und in (iii) nicht-kodierende Regionen (Introns), deren Information nicht für den Aufbau eines Genproduktes verwendet wird, möglicherweise aber regulatorische Funktionen inne hat. Besonders interessant für molekulargenetische Analysen sind Polymorphismen in der dem Gen vorgeschalteten regulatorischen Region, dem so genannten Promotor, und solche in den Exons. Im ersten Fall kann die Funktion des Genproduktes durch eine unterschiedliche Effizienz des Ablesens des Gens verändert sein, im zweiten Fall durch die Veränderung der Abfolge kodierender Elemente. Hier muss aber zum anderen berücksichtigt werden, um welche Form von Polymorphismus es sich handelt.

Die wichtigsten Polymorphismen sind einfache Mutationen und repetitive Polymorphismen. Zu den einfachen Mutationen zählen Basensubstitutionen (Punktmutationen, *single nucleotide polymorphisms*, SNPs), bei denen eine einzelne Nukleotidbase durch eine andere ersetzt wurde. Dies kann in einem kodierenden DNA-Bereich zu einem Austausch der Aminosäure führen, die durch das Basentriplett kodiert wird, in dem die Substitution auftritt. Diese so genannten nichtsynonymen *missense* Punktmutationen sind für die molekulargenetische Analyse individueller Unterschiede interessant, da sich durch einen Aminosäure-Austausch die Funktionalität des Genproduktes ändern kann. Da jedoch viele Aminosäuren durch mehrere Triplets kodiert sind, führt nicht jede Basensubstitution zu einem Aminosäure-Austausch. Solche Polymorphismen nennt man synonyme oder stille Mutationen. Zum anderen gehören zu den einfachen Mutationen die sogenannten Deletionen und Insertionen, bei denen Nukleotidbasen entweder aus einer Sequenz entfernt oder in eine Sequenz eingefügt wurden. Repetitive Sequenzen oder *variable number of tandem repeat* (VNTR) Polymorphismen umfassen größere DNA-Bereiche und bestehen aus Sequenzen, die unterschiedlich oft wiederholt werden. Je nach Lage der Insertionen/Deletionen oder der repetitiven Polymorphismen sind auch hier Veränderungen im Genprodukt möglich (s. Brocke et al., in Druck).

Zentrale Elemente bei der Aufklärung molekulargenetischer Einflussfaktoren auf Verhaltensunterschiede sind dabei Linkage- und Assoziationsstudien. Bei *Linkage-Studien* wird im Rahmen der Untersuchung von Familien, in denen ein bestimmtes Merkmal (meist eine Krankheit) auftritt, eine Vielzahl genetischer Polymorphismen zur Markierung chromosomaler Regionen verwendet, in denen eine genetische Variation häufig gemeinsam mit diesem Merkmal vererbt wird. In Erweiterung der ursprünglich zugrunde liegenden Vorstellung, einzelne krankheitsverursachende Gene identifizieren zu können, wird beim so genannten „*Quantitative Trait Loci*“ oder QTL-Ansatz davon ausgegangen, dass die Ausprägung eines kontinuierlich verteilten, quantitativen Merkmals von Variationen in sehr vielen Genen an unterschiedlichen Genorten bzw. Loci beeinflusst wird. Solche QTL-Effekte wirken additiv und austauschbar, haben jeweils nur einen geringen Effekt und müssen weder notwendig noch hinreichend für eine bestimmte Merkmalsausprägung sein. Sie erhöhen lediglich die Wahrscheinlichkeit für eine bestimmte Ausprägung, ohne eine determinierende Wirkung zu haben (Plomin, 1995). Als Methode der Wahl zur Aufdeckung von QTL-Effekten ist die Assoziationsmethode anzusehen. Bei Assoziationsstudien mit quantitativen Merkmalen werden Unterschiede zwischen der Merkmalsausprägung bei Trägern einer genetischen Variante und der Merkmalsausprägung bei Trägern einer anderen Variante auf Signifikanz geprüft. Das Ergebnis erlaubt eine gruppenbezogene Aussage über die Art und das Ausmaß des Einflusses eines genetischen Polymorphismus auf individuelle Unterschiede in Merkmalsausprägungen. Um Alternativerklärungen für genetische Assoziationen weit gehend ausschließen zu können, ist es sinnvoll, genetische Polymorphismen zu untersuchen, die funktionelle Relevanz besitzen (also eine Auswirkung auf die Funktion des Genproduktes, etwa eines Rezeptorproteins haben) und anhand neurowissenschaftlicher oder klinischer Befunde mit dem in Frage stehenden Merkmal und den zugrunde liegenden biologischen Systemen plausibel in Zusammenhang gebracht werden können.

Die Arbeit von Ebstein et al. (1996) markiert die entscheidenden Fortschritte, die ein Kandidaten-Gen-basierter Assoziationsansatz bei der Aufklärung neurobiologischer Einflussfaktoren auf Verhaltensunterschiede ermöglicht. Mit der Beobachtung von Ebstein et al. (1996) zu erhöhten Werten in Novelty Seeking bei Personen mit bestimmten Varianten des Gens für den Dopamin-D4-Rezeptor lassen sich theoretische Annahmen zur neurobiologischen Vermittlung von Temperamentsunterschieden auf eine erweiterte empirische Basis stellen. Umgekehrt verspricht der Befund ein besseres Verständnis der funktionellen Effek-

te von Dopamin-D4-Rezeptoren. Unterschiede in der Funktion dieses Rezeptors lassen sich insofern sinnvoll mit interindividueller Variabilität in der Responsivität gegenüber Neuheit bringen, als D4-Rezeptoren als Rezeptoren der D2-Familie vermutlich phasische Antworten auf Abweichungen von erwarteten Systemzuständen und den Aufbau neuer oder die Aktualisierung bestehender Repräsentationen modulieren (s. 2.1). Vor einer ausführlicheren Darstellung der Befunde von Ebstein et al. (1996) ist allerdings zunächst zu fragen, inwieweit genetische Variation in DRD4 auch einen Einfluss auf die Funktion von D4-Rezeptoren ausübt.

2.3.1 Zur funktionellen Relevanz des DRD4 Exon III Polymorphismus

Verglichen mit anderen Dopamin-Rezeptor-Genen weist DRD4 einen besonders hohen Grad an genetischer Variation auf (Van Tol et al., 1991; 1992). Eingehender untersucht wurde dabei eine Variation in der dritten kodierenden Region des Gens, DRD4 Exon III. DRD4 Exon III enthält eine ungewöhnlich polymorphe Region, in der eine Sequenz von 48 Basenpaaren zwei- bis elffach wiederholt wird, wobei das 4-Repeat-Allel (D4.4) mit etwa 66% am häufigsten vorkommt, gefolgt von dem 7-Repeat- (D4.7) mit etwa 24% und dem 2-Repeat-Allel (D4.2) mit etwa 5% (Lichter et al., 1993; Wong & Van Tol, 2003). Diese Region kodiert höchstwahrscheinlich die dritte zytoplasmische Windung des D4-Rezeptor-Proteins, die in die G-Protein-Kopplung des Rezeptors involviert ist. Es konnten allerdings nur geringfügige Unterschiede in den Bindungseigenschaften von D4.4- und D4.7-Rezeptoren festgestellt werden (Van Tol et al., 1992; Ashgari et al., 1994). Dagegen wies Dopamin in einer Studie von Ashgari et al. (1995) an D4.7-Rezeptoren verglichen mit D4.2- und D4.4-Rezeptoren eine etwa um die Hälfte geringere Potenz zur Hemmung von Adenylatcyclase und damit der Produktion von cAMP auf (s. Exkurs 2).

Ein weiteres Argument dafür, DRD4 als eine potenzielle Varianzquelle für Novelty Seeking anzunehmen, sehen Ebstein et al. (1996) in dem Befund distinkter neuroanatomischer Verteilung von D4-mRNA im Vergleich zu D2- und D3-mRNA: Unter Berufung auf Van Tol et al. (1991) halten Ebstein et al. (1996) fest, dass sich eine Konzentration von D4-Rezeptor-mRNA in limbischen Arealen beobachten lasse, die in Verbindung mit kognitiven und emotionalen Verhaltensweisen ständen. Darauf wird noch zurückzukommen sein (s. 4.3).

2.3.2 Ergebnisse der Studie von Ebstein et al. (1996)

Ebstein et al. (1996) beobachteten in einer Gruppe von nichtverwandten israelischen Personen eine signifikante Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking. Die Stichprobe setzte sich aus 124 Studenten und Universitätsangestellten zusammen (55 Frauen; Altersmittel: 29.8 ± 8.9 Jahre). Die Probanden wurden hinsichtlich ihrer Ethnizität in Ashkenazim und Nicht-Ashkenazim eingeteilt. Die Verteilung der Allel-Häufigkeiten entsprach denen in anderen Populationen (vgl. Ebstein et al., 1996). Die DRD4-Genotypen wurden gruppiert (i) nach Abwesenheit (7-) vs. Anwesenheit (7+) der siebenfachen Wiederholung (7-Repeat-Allel); (ii) nach 4/4- vs. 4/7-Genotyp; sowie (iii) nach *short* (s: 2- bis 5-Repeat) und *long* (l: 6- bis 8-Repeat) – der Gruppenvergleich erfolgte dabei nach s/s vs. s/l und l/l bzw. nach s/s vs. s/l vs. l/l. Assoziationen der DRD4-Genotypen mit den TPQ-Skalen wurden varianzanalytisch ermittelt. Es fanden sich für alle Gruppierungen signifikante Unterschiede in der Ausprägung in Novelty Seeking. Träger des 7-Repeat-Allels wiesen bei einer Effektgröße von $d=0.5$ signifikant höhere Werte auf als Personen ohne 7-Repeat-Allel. Ähnliche Resultate erbrachten die Genotyp-Vergleiche (s. Abbildung 7). Hinsichtlich der anderen TPQ-Skalen fanden sich keine signifikanten Effekte.

Da Heterogenität innerhalb einer Population bei Assoziationsstudien zu Konfundierung führen kann, wurde der Einfluss demographischer Variablen durch Einbeziehung von Ethnizität, Alter und Geschlecht als Kovariaten in das Allgemeine Lineare Modell untersucht. Keine der Kovariaten hatte einen signifikanten Einfluss (alle $p > 0.30$) auf die Ergebnisse (alle DRD4-Effekte auf Novelty Seeking mit $p < 0.02$). Ein weiteres Problem bei Assoziationsstudien stellt das der multiplen Testung dar, das sich in diesem Falle aus dem Ver-

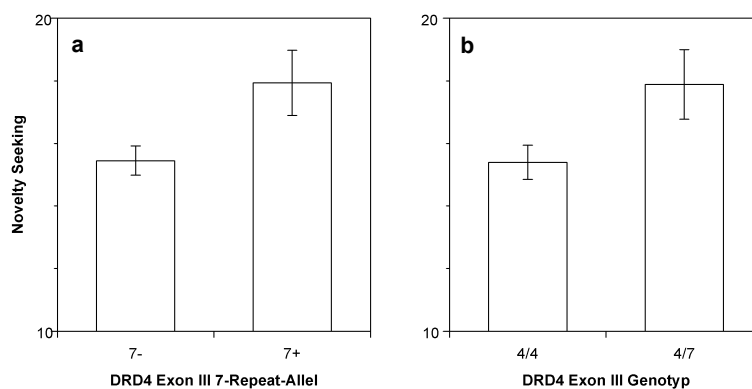


Abbildung 7. Ergebnisse der Studie von Ebstein et al. (1996): Mittelwertsunterschiede in Novelty Seeking bei a) Vergleich von Abwesenheit (7-) und Anwesenheit (7+) des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels ($p=0.013$); und bei b) Vergleich von 4/4- vs. 4/7-Genotyp ($p=0.026$)

gleich verschiedenster Genotyp-Gruppierungen hinsichtlich vierer Temperamentsdimensionen ergibt. Ebstein et al. (1996) berichteten unkorrigierte Signifikanzen und begründeten dies durch Verweis auf ihre *a priori* Hypothese über die Assoziation von Novelty Seeking mit einem Polymorphismus in einem Dopamin-Rezeptor-Gen, die sich aus Cloningers bio-sozialer Theorie der Persönlichkeit ergebe. Die ANOVA sei dabei unter Berücksichtigung nur zweier Allel-Typen durchgeführt worden, da 4- und 7-Repeat-Allele 90% der Allele in dieser israelischen Population repräsentierten, eine Restriktion der Analyse mithin zu nur geringem Informationsverlust führe. Bei Korrektur für die Anzahl getesteter Allele verblieben die Signifikanzen unter dem 5%-Signifikanzniveau. Im Folgenden sollen einige Replikationsbefunde im Hinblick auf eine Abschätzung der Generalisierbarkeit der Befunde von Ebstein et al. (1996) zusammengefasst werden.

2.3.3 Überblick über die weitere Befundlage

Eine unmittelbare positive Replikation stellt die Arbeit von Benjamin et al. (1996) dar, die gemeinsam mit der Studie von Ebstein et al. (1996) in *Nature Genetics* veröffentlicht wurde. Besonderheiten der Untersuchung von Benjamin et al. (1996) beziehen sich auf die untersuchte Stichprobe und auf das eingesetzte Persönlichkeitsinventar. Die überwiegend weiße US-amerikanische Stichprobe von 315 Personen (95% männlich) bestand primär aus Zwillingen. Das Altersmittel lag bei 32.4 ± 10.8 Jahren. Als Persönlichkeitsinventar wurde das NEO-PI-R eingesetzt, mit dem anhand von Daten von Costa und McCrae (in Druck) mittels Regressionsanalyse die Ausprägung in Novelty Seeking geschätzt wurde. Dabei war die multiple Korrelation mit Novelty Seeking vor allem auf positive Gewichte bei Extraversion und negative bei Gewissenhaftigkeit zurückführbar (Benjamin et al., 1996; s. 2.2.4).

Hypothesengemäß fanden sich Assoziationen langer Allele des DRD4 Exon III Polymorphismus (l/l; s. o.) mit hohen Extraversions- und niedrigen Gewissenhaftigkeits-Werten. Dabei ließ sich die Assoziation mit Extraversion auf die Extraversions-Facetten Warmth, Excitement Seeking und Positive Emotions zurückführen, während sich bei Gewissenhaftigkeit lediglich mit der Facette Deliberation eine Assoziation fand. Mit den geschätzten Werten für Novelty Seeking fand sich ebenfalls die erwartete Assoziation, wobei sich allerdings kein Unterschied für die Subskala NS2 (Impulsiveness) nachweisen ließ. Die Effektstärke betrug für Novelty Seeking etwa $d=0.4$, auch nach der Korrektur der Ergebnisse für statistische Abhängigkeit der Probanden. Zur Abschätzung des Einflusses von Schich-

tungseffekten wurden die Persönlichkeitstestwerte mittels Regressionsanalyse hinsichtlich unter anderem Alter, Geschlecht und Ethnizität korrigiert. Lediglich das Alter hatte dabei einen signifikant negativen Einfluss auf die geschätzte Ausprägung in Novelty Seeking, die Assoziation mit DRD4 blieb jedoch signifikant. Schließlich wurden die Ergebnisse durch Überprüfung der Assoziationen innerhalb der Familien abgesichert. Dieses familiengenetische Vorgehen stellt die Methode der Wahl zur Vermeidung von Scheinassoziationen und stellt damit ein besonderes starkes Design für Assoziationsstudien dar (s. 4.2.1).

Anknüpfend an die Studien von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) wurde in der Folgezeit eine Vielzahl von Replikationsstudien vorgelegt. Tabelle 4 fasst die wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse von zwölf Studien zusammen, die zum Zeitpunkt des Beginns des hier dargestellten Forschungsprojekts verfügbar waren.

Tabelle 4. Einige Studien zur Assoziation von DRD4 Exon III mit Novelty Seeking

Autoren	N	Ethnizität	Gruppen	Alter	Geschlecht	Inventar	Assoziation
Ebstein et al. (1996)	124	Israeli	Universitätspersonal, Studenten	29.8 ± 8.9	69 m 55 w	TPQ	ja NS: p=0.01
Benjamin et al. (1996)	315	US-Amerikaner (92% weiß)	Zwillinge	32.4 ± 10.8	95% m	NEO-PI-R	ja NS: p=0.001
Malhotra et al. (1996)	331	Finnen	a) 138 Alkoholiker b) 193 Kontrollen	a) 33.5 ± 0.8 b) 31.1 ± 0.7	100% m	TPQ	a) diametral b) nein
Jönsson et al. (1997)	126	Schweden	Normalpersonen	41.0 ± 8.0	76 m 50 w	KSP	nein
Vandenbergh et al. (1997)	200	US-Amerikaner (weiß)	Baltimore Longitud. Study of Aging	61.3	56% m 44% w	NEO-PI-R	nein
Ono et al. (1997)	153	Japaner	weibliche Studenten	18.7	100% w	TPQ	ja NS1: p=0.045
Ebstein et al. (1997)	94	Israeli	Universitätspersonal, Studenten	25.9 ± 3.8	49 m 45 w	TPQ	ja NS: p=0.01
Gelernter et al. (1997)	341	US-Amerikaner (224 eur. 117 afr. Herkunft)	a) 107 Pers.störung b) 162 Substanzabhängige c) 72 Kontrollen	a) 35.7 ± 10.2 b) 36.4 ± 9.4 c) 32.6 ± 9.6	a) 72.9% m b) 54.5% m c) 52.8% m	TPQ	diametral
Sander et al. (1997)	92	Deutsche	Alkoholiker	41.9 ± 9.4	100% m	TPQ	nein
Pogue-Geile et al. (1998)	281	US-Amerikaner (97% weiß)	Zwillinge gleichen Geschlechts	21.6 ± 2.9	56% w	TPQ NEO-PI-R SSS V	nein
Noble et al. (1998)	119	US-Amerikaner (100% weiß)	Schüler	12.1 ± 1.2	100% m	TPQ	ja NS: p=0.049 NS3: p=0.015
Sullivan et al. (1998)	267	Neuseeländer	a) 86 Depressive, b) 181 Alkoholiker	a) 32.0 ± 11.0 b) 38.7 ± 14.1	a) 60.5% w b) 50.3% w	TCI	nein

Fünf Studien konnten die Assoziation bestätigen (Ebstein et al., 1996; Benjamin et al., 1996; Ono et al., 1997; Ebstein, Nemanov, Klotz, Gritsenko & Belmaker, 1997; Noble et al., 1998), sieben fanden keine Assoziation (Malhotra et al., 1996; Jönsson et al., 1997; Vandenbergh, Zonderman, Wang, Uhl & Costa, 1997; Gelernter et al., 1997; Sander et al., 1997; Pogue-Geile, Ferrell, Deka, Debski & Manuck, 1998; Sullivan et al., 1998). Die angenommene Aufklärung der Varianz in Novelty Seeking durch die DRD4 Exon III Allellänge ist mit 5% relativ gering (Ebstein & Belmaker, 1997), demografische oder methodische Unterschiede können also eine Assoziation überdecken. Es sollte außerdem berücksichtigt werden, dass Effekte einzelner Polymorphismen weder notwendig noch hinreichend für die Determination eines Phänotyps sind. Eine Analyse der einzelnen Studien kann Hinweise darauf liefern, inwieweit es sich bei den Ergebnissen von Ebstein et al. (1996) um falsch positive Resultate handelt und welche Rolle demografische und methodische Faktoren spielen.

2.3.4 Beurteilung der Befundlage

Ein erster Gesichtspunkt bei der Beurteilung der Befundlage betrifft die möglicherweise eingeschränkte Streubreite innerhalb einiger Populationen. So kann eine Einschränkung der Streubreite in Novelty Seeking zu einer Unterschätzung der Bedeutung des Einflusses des DRD4 Exon III Polymorphismus führen, der bei Ebstein et al. (1996) nur etwa 5% der Varianz in Novelty Seeking aufklärte. Dies stellt eine Erklärung für Befunde anhand älterer (Vandenbergh et al., 1997) oder klinischer Populationen dar (Malhotra et al., 1996; Sander et al., 1997; Gelernter et al., 1997; Sullivan et al., 1998). Außerdem können weitere Einflüsse der Stichprobenzusammensetzung eine Rolle spielen, da demografische Unterschiede den geringen Effekt des Polymorphismus überdecken können (Ebstein & Belmaker, 1997). Zwillingsstudien wie die von Benjamin et al. (1996) bieten eine Möglichkeit, derartige Schichtungsartefakte zu kontrollieren. Dennoch fanden auch Pogue-Geile et al. (1998) bei einer Zwillingsstichprobe, die hinsichtlich ihrer Zusammensetzung der von Ebstein et al. (1996) entsprach, keine signifikanten Resultate. Heterogenität zwischen den Studien liegt auch hinsichtlich der jeweils verwendeten Inventare zur Temperamentserfassung vor. Bei Jönsson et al. (1997) wurden etwa die Karolinska Scales of Personality (KSP; Schalling, Åsberg, Edman & Orelund, 1987) eingesetzt und Novelty Seeking Verhalten über die Skalen Impulsiveness und Monotony Avoidance ermittelt. Diese Skalen erfassen zwar Aspekte von Novelty Seeking im Sinne von Cloninger, es ist jedoch fraglich, ob sich ein Effekt des

DRD4 Exon III Polymorphismus auch auf impulsives und monotonievermeidendes Verhalten erstreckt. So fand sich bei Benjamin et al. (1996) keine Assoziation mit Werten auf der Subskala NS2 (Impulsiveness). Darüber hinaus berichten Ono et al. (1997) und Noble et al. (1998) Assoziationen für nur jeweils eine Subskala von Novelty Seeking (NS1 bzw. NS3).

Ebstein und Belmaker (1997) formulieren anhand der Befundlage (vgl. die ersten sieben Arbeiten in Tabelle 4) Empfehlungen für eine bessere Vergleichbarkeit von Studien zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking. Diese beziehen sich speziell auf folgende Punkte: (i) Einsatz von TPQ oder NEO-PI-R zur Temperamentserfassung; (ii) Untersuchung junger Probanden innerhalb eines geringen Altersbereichs; (iii) Berücksichtigung von Geschlecht und Bildungsstand, da Assoziationen vor allem bei überwiegend weiblichen Stichproben von höherem Bildungsniveau festgestellt wurden; und (iv) Durchführung von Familienstudien, um Schichtungsprobleme zu vermeiden.

Zu einer kritischeren Einschätzung kommt Baron (1998). Auf Basis der gleichen Studien wie der von Ebstein und Belmaker (1997) herangezogenen sowie der von Gelernter et al. (1997) gelangt er in seinem Review zu dem Ergebnis, dass *falsch positive* Resultate bei Ebstein et al. (1996) und deren positiven Replikationen wahrscheinlicher seien als *falsch negative* Ergebnisse aufgrund geringer Geneffekte, heterogener Populationen oder methodischer Unterschiede. Diese Bewertung gründet sich vor allem darauf, dass die von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) eingesetzten Strategien zur Kontrolle potenziell konfundierender Effekte (v.a. Schichtungseffekte und multiple Testung) plausible Alternativerklärungen für die gefundene Assoziation nicht ausschließen. Eine bessere Grundlage für die Identifikation und Absicherung von derartigen Assoziationen böten unter anderem strengere Signifikanzgrenzen ($p < 10^{-8}$) bzw. eine angemessene Korrektur für multiple Testung und damit weitaus größere Stichproben ($N > 1000$), wie sie im Rahmen von Meta-Analysen realisierbar sind. Darüber hinaus seien umfassendere Informationen über die funktionelle Relevanz genetischer Polymorphismen erforderlich, und schließlich bedürften die eingesetzten Persönlichkeitsskalen weiterer Verfeinerung und erhöhter Auflösung.

Damit spricht Baron (1998) einen wichtigen Punkt an: den Aspekt der Binnenstruktur von Novelty Seeking, wie es durch Fragebögen erfasst wird. Zur eingehenderen Analyse einer potenziellen Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking empfiehlt es sich daher, in Assoziationsstudien weitere Fragebogenskalen einzubeziehen, die

verwandte Konstrukte erfassen. Der Nachweis eines differenziellen Effektes des Polymorphismus auf die Ausprägung auf Skalen, die ähnliche Traits erfassen, ermöglicht dann die Beschreibung derjenigen Subkonstrukte von Novelty Seeking auf deren Varianz der DRD4 Exon III Polymorphismus Einfluss hat, sofern ein solcher Effekt vorhanden ist.

2.3.5 Fazit zum Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking

Die von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) berichtete Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking stellt einen der ersten Befunde zu molekulargenetischen Einflussfaktoren auf Temperamentsunterschiede dar. Untermauert wird dieses Ergebnis von (i) der Annahme einer primär dopaminergen Modulation individueller Unterschiede in Novelty Seeking, (ii) der differenziellen Lokalisation von Dopamin-D4-Rezeptoren im Gehirn und damit ihrer möglichen Rolle bei der Modulation der Verarbeitung von Abweichung innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks und (iii) der potenziellen funktionellen Relevanz des Polymorphismus (s. 2.3.1 und vertiefend 4.2.3). Nichtsdestoweniger ist die Befundlage zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking zu Beginn des hier dargestellten Forschungsprojektes als inkonsistent zu bezeichnen; ihr eindeutiger Nachweis über unterschiedliche Stichproben hinweg steht bisher noch aus. Dies mag vor allem an methodischen und demografischen Unterschieden zwischen den einzelnen Studien zu dieser Assoziation liegen. Weiter führende Studien können hier gezielt ansetzen, um durch eine geeignetere Stichprobenzusammensetzung und Erfassung der phänotypischen Ausprägung, im vorliegenden Fall der Temperamentsmaße, möglicherweise konsistentere Befunde zu erzielen.

2.4 Zusammenfassung

Dopamin moduliert auf komplexe Weise den Einfluss von Erregung und Hemmung innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks und versetzt das Netzwerk damit in die Lage, zielgerichtetes, motiviertes Verhalten dynamisch zu regulieren. Tonische, D1-Rezeptor-vermittelte, die Stabilisierung aktueller Repräsentationen unterstützende Effekte hemmen dabei phasische, D2-Rezeptor-vermittelte Effekte, welche als *gating signal* für den erforderlichen Aufbau neuer oder die Aktualisierung bestehender Repräsentationen in Antwort auf abweichende Information in Form neuer oder besonders salienter und mit appetitiver Wertigkeit versehener Stimuli fungieren.

Interindividuelle Unterschiede in tonischem Dopamin-Niveau ebenso wie in phasischer dopaminerger Ansprechbarkeit bilden eine wesentliche Grundlage für differenzielle und gegebenenfalls dysfunktionale Verhaltensmuster in Antwort auf von der Erwartung abweichende Stimuli. Derartige individuell unterschiedlichen Verhaltensmuster können auch habitueller Natur sein. Eine solche permanente Verhaltensdisposition wurde von Cloninger mit der Temperamentsdimension Novelty Seeking konzipiert, die unter anderem eine Tendenz zu Exploration in Antwort auf Neuheit darstellt. Trotz nach wie vor bestehender Inkonsistenzen in Validierungsbefunden stellt das Konzept des Novelty Seeking vor dem Hintergrund der Modelle zur dopaminergen Modulation der Funktion des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks eine angemessene Grundlage für unter anderem die Aufklärung genetischer Einflussfaktoren auf individuelle Unterschiede im Verhalten dar.

Erste Befunde in diesem Zusammenhang zeigten, dass Personen mit bestimmten Varianten des Gens für den Dopamin-D4-Rezeptor, der vermutlich in die Modulation der phasischen Ansprechbarkeit von Zielregionen des mesolimbokortikalen Dopamin-Systems etwa auf Neuheit involviert ist, höhere Werte in Novelty Seeking aufwiesen. Mit diesen Arbeiten zeichneten sich weiter gehende Erklärungsmöglichkeiten in Fragen der Rolle genetischer Faktoren für Verhaltensunterschiede und ihre neurobiologischen Grundlagen ab. Nichtsdestoweniger konnte die Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking bisher noch nicht eindeutig abgesichert werden. Als ein wesentliches Problem sind dabei methodische Schwierigkeiten insbesondere bei der Stichprobengestaltung und bei der Erfassung von Phänotypen anzusehen. Der im Folgenden dargestellte erste Teil des vorliegenden Forschungsprojektes widmete sich daher zunächst diesen Aspekten.

3 Genetische Variation dopaminerger Neurotransmission und Temperamentsunterschiede

3.1 Fragestellungen

Ausgehend vom vorstehend geschilderten Forschungsstand zeichneten sich mit der Analyse molekulargenetischer Einflussfaktoren auf Temperamentsunterschiede neuartige Potenziale für die Validierung biopsychologischer Persönlichkeitsmodelle und für ein umfassenderes Verständnis neurobiologischer Einflussfaktoren auf individuelle Unterschiede ab. Gleichmaßen wurde deutlich, dass die Umsetzung dieser Potenziale einer methodisch möglichst stringenten Vorgehensweise bei Assoziationsstudien bedarf. Den Gegenstand der ersten Phase des hier dargestellten Forschungsprojekts bildete daher zunächst die Replikation und Erweiterung der Befunde von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) unter weit gehenden Berücksichtigung der von Ebstein und Belmaker (1997) sowie von Baron (1998) formulierten Empfehlungen zur Gestaltung von Assoziationsstudien (s. 2.3.4). Zudem lag das Augenmerk in dieser Projektphase auf Fragen der Binnenstruktur von Novelty Seeking. In diesem Zusammenhang sollte möglichen differenziellen Effekten des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Subkonstrukte von Novelty Seeking bzw. auf überlappende Konstrukte wie Sensation Seeking, Impulsivität oder Extraversion nachgegangen werden. Bei replizierbaren Effekten des Polymorphismus sollten schrittweise weitere Polymorphismen von Relevanz für Variation in dopaminerger Neurotransmission im Hinblick auf potenzielle Assoziationen mit Novelty Seeking oder Subkonstrukten untersucht werden. Ziel dieses Projektteils war somit die sukzessive Aufklärung der genetischen Varianz von Novelty Seeking durch Identifikation additiver Effekte genetischer Polymorphismen.

3.2 Voruntersuchung: Variation in DRD4 Exon III und Novelty Seeking

Ein Teil der Stichprobe der in diesem Abschnitt dargestellten Studie bildete bereits die Grundlage für die Diplomarbeit des Verfassers (Wehr & Strobel, 1998). Da die endgültigen Ergebnisse anhand der Gesamtstichprobe jedoch erst 1999 vorlagen und den ersten wichtigen Schritt des dargestellten Projektes repräsentieren, soll diese Studie (Strobel et al., 1999) im Folgenden als Voruntersuchung dargestellt werden.

3.2.1 Ausgangspunkt

Wie bereits ausgeführt, kann die inkonsistente Befundlage zur Assoziation von DRD4 Exon III und Novelty Seeking auf die sehr heterogene Methodik der einzelnen Untersuchungen rückführbar sein. Probleme sind dabei insbesondere in einer möglicherweise eingeschränkten Streubreite in Novelty Seeking bei Untersuchung älterer oder klinischer Stichproben sowie im Einsatz unterschiedlicher Persönlichkeitsfragebögen zur Erfassung von Novelty Seeking oder überlappenden Konstrukten zu sehen. So erfassen die Novelty Seeking Subskalen unterschiedliche Aspekte *approach*-orientierter und impulsiver Verhaltenstendenzen. Ein Effekt von DRD4 Exon III könnte sich jedoch durchaus stärker etwa die erste dieser beiden Komponenten beziehen. Der alleinige Einsatz von Fragebogenskalen mit Bezug zu Impulsivität im engeren Sinne, wie sie die Skalen Impulsiveness und Monotony Avoidance des KSP darstellen (s. Jönsson et al., 1997), wäre daher ungeeignet, verhaltenswirksame Effekte des DRD4 Exon III Polymorphismus zu identifizieren. Hinweise darauf, dass der Polymorphismus einen geringeren oder keinen Einfluss auf Impulsivität im engeren Sinne hat, lieferte die Studie von Benjamin et al. (1996), in der sich genetische Effekte für alle Novelty Seeking Subskalen außer NS2 (Impulsiveness) fanden. Eine eingehendere Analyse von differenziellen Effekten des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Subkonstrukte von Novelty Seeking durch simultanen Einsatz weiterer, verwandter Persönlichkeitsskalen kann daher zu einer weiteren Aufklärung der inkonsistenten Befundlage beitragen.

Vor diesem Hintergrund wurde in der hier dargestellten Studie eine Stichprobe von jungen, gesunden Personen im Hinblick auf Assoziationen des DRD4 Exon III Polymorphismus mit TPQ Novelty Seeking untersucht. Zusätzlich wurden vier weitere Fragebögen eingesetzt: das NEO-FFI, die SSS-V, die Skalen Impulsiveness und Venturesomeness des I7 sowie das EPQ-R. Anhand bisheriger Assoziationsbefunde wurden beim NEO-FFI Assozia-

tionen des Polymorphismus mit Extraversion und Gewissenhaftigkeit erwartet. Ausgehend von theoretischen wie empirischen Zusammenhängen von Novelty Seeking bzw. seinen Subskalen mit den Skalen der übrigen Fragebögen (s. 2.2.4) wurden zwei konkurrierende Annahmen aufgestellt: Sollte sich (i) ein ausschließlich globaler Effekt des Polymorphismus auf Novelty Seeking zeigen, sollten außerdem Assoziationen mit Sensation Seeking, mit I7 Impulsiveness und Venturesomeness sowie mit EPQ-R Psychotizismus und Extraversion und NEO Gewissenhaftigkeit und Extraversion feststellbar sein. Sollten sich jedoch (ii) Subskalen-spezifische Effekte feststellen lassen, so sollten sich bei spezifischer Assoziation des Polymorphismus mit *approach*-orientierten Novelty Seeking Subskalen, vor allem NS1 (Exploratory Excitability), auch spezifische Assoziationen mit SSS-V Thrill and Adventure Seeking und Experience Seeking, mit I7 Venturesomeness sowie mit EPQ-R und NEO Extraversion zeigen; sollten demgegenüber eher Assoziationen mit *Impulsivitäts*-orientierten Novelty Seeking Subskalen, vor allem NS2 (Impulsiveness) und NS4 (Disorderliness) zeigen, wären spezifische Assoziationen mit allen SSS-V-Subskalen außer Thrill and Adventure Seeking sowie mit I7 Impulsiveness und EPQ-R Psychotizismus zu erwarten (s. Tabelle 3 unter 2.2.4, *Korrelationen mit anderen Traits*). Diese Differenzierung in *approach* und Impulsivität als überlappende, aber unterscheidbare Aspekte von Novelty Seeking hatte dabei hypothesenleitenden Charakter und bedarf der weiteren empirischen Absicherung. Ähnliche Differenzierungen finden sich allerdings auch bei anderen Autoren (Depue & Collins, 1999; Eysenck & Eysenck, 1977; 1978; Beauducel et al., 1999; Zuckerman et al., 1993).

3.2.2 Methoden

Teilnehmer

Die Stichprobe bestand aus 88 weiblichen und 48 männlichen Studierenden und Angestellten der TU Dresden im Alter von 18 bis 41 Jahren (Altersmittel \pm SD: 23.6 ± 3.9 J.). Die Teilnehmer waren nicht verwandt. Rund 92% der Teilnehmer stammten aus Deutschland. Nach einer Einführung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung füllten die Teilnehmer fünf Persönlichkeitsfragebögen aus. Abschließend wurden von einer ärztlich autorisierten Krankenschwester mittels eines Kapillar-Entnahmesystems 200 μ l Blut aus dem Ohrläppchen entnommen.

Persönlichkeitsfragebögen

Es wurden die deutschsprachigen Versionen folgender Inventare verwendet (s. 2.2.4 und Anhang): TPQ mit je vier Subskalen für Novelty Seeking, Harm Avoidance und Reward Dependence (100 Items); SSS-V mit den vier Subskalen Thrill and Adventure Seeking, Experience Seeking, Disinhibition und Boredom Susceptibility (40 Items), die Skalen Impulsiveness und Venturesomeness des I7 (insgesamt 33 Items), EPQ-R mit den Skalen Psychotizismus, Extraversion, Neurotizismus und einer Lügenskala (102 Items) sowie das NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI; Costa & McCrae, 1992; dt.: Borkenau & Ostendorf, 1993) als 60-Item-Kurzform des NEO-PI-R mit den Skalen Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Die internen Konsistenzen der einzelnen Skalen sind mit Werten von .71 bis .86 als für Persönlichkeitsfragebögen angemessen zu beurteilen. Ausnahmen bilden die SSS-V-Subskalen Experience Seeking ($\alpha=.70$) und Boredom Susceptibility ($\alpha=.50$). Detailliertere Angaben finden sich für das TPQ unter 2.2.1 in Tabelle 2, für das NEO-FFI bei Borkenau und Ostendorf (1993), für die SSS-V bei Beauducel et al. (1999; 2003), für den I7 bei Eysenck et al. (1990) und für das EPQ-R bei Ruch (1999).

Genotypisierung

Zur DNA-Extraktion aus Blut wurde das QIAamp Blood Kit (Qiagen, Hilden) verwendet. Optometrische Messungen ergaben Konzentrationen von 23 bis 56.5 ng DNA pro μl (Mittelwert 31.2). Die Vervielfältigung der variablen Sequenz in DRD4 Exon III erfolgte mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (s. Exkurs 5) unter Nutzung von VENT®-Polymerase (New England Biolabs, Frankfurt/M.). Die Primer waren 5'-GCGACTACGTGGTCTACTCG-3' (D4-3) und 5'-AGGACCCTCATGGCCTTG-3' (D4-42, Lichter et al., 1993). Das PCR-Reaktionsgemisch (25 μl , davon ca. 60-100ng genomische DNA, je 1 μM Primer, je 400 μM dNTPs, MBI Fermentas GmbH, St. Leon-Rot, und 1xVent-Puffer) wurde zunächst ohne Polymerase für 10 min bei 98°C denaturiert. Nach Zugabe von 0.25 Einheiten VENT®-Polymerase folgten 30 Zyklen mit je 1 min Denaturierung bei 98°C und 5 min kombinierter Annealing/Extension bei 70°C.

Die PCR-Produkte wurden auf einem 1.3% Agarose-Gel mittels Elektrophorese sichtbar gemacht. Die Bestimmung der Fragmentlängen erfolgte durch Vergleich mit molekularen Längenstandards von 100 Basenpaaren (bp) Abstand. Im Einzelnen betragen die Größen der Varianten in DRD4 Exon III für das 2-Repeat-Allel: 379 bp, für 3-Repeat: 427 bp, 4-

Exkurs 5. Polymerase-Ketten-Reaktion und Elektrophorese

Polymerase-Ketten-Reaktion (polymerase chain reaction, PCR). Prinzip der PCR ist die enzymatische Vervielfältigung eines interessierenden DNA-Abschnittes. Dieser wird markiert durch zwei Sequenzen aus wenigen Basen (ca. 20), den Oligonukleotidprimern, die gegenläufig an komplementäre DNA-Stränge gebunden sind. Voraussetzung hierfür sind Informationen darüber, wie die Nukleotidsequenzen beiderseits des DNA-Abschnittes beschaffen sind. Die entsprechenden Primer werden im Überschuss zu einer DNA-Präparation gegeben. Die Mischung wird erhitzt, um die DNA-Doppelstränge aufzutrennen (Denaturierung). Dann wird die Temperatur in Abhängigkeit von der so genannten Schmelztemperatur der Primer (T_m -Wert, 50% der Primer nicht gebunden) soweit gesenkt, dass sich wieder Doppelstränge bilden. Da die Primer im Überschuss vorhanden sind, binden die Einzelstränge jetzt vor allem an die Primer und nicht wieder aneinander (Annealing). Im dritten Schritt wird ein weitgehend hitzeresistentes Enzym, die Polymerase, zugegeben, das die DNA-Stränge „lesen“ kann und somit die komplementären DNA-Sequenzen aus ebenfalls zugegebenen Nukleotiden (dNTPs) synthetisiert (Extension). Dies geschieht in mehreren Zyklen, in denen die interessierende DNA-Sequenz um ein Vielfaches (bei 30 Zyklen um ca. 10^9) amplifiziert wird.

Elektrophorese. Mit diesem Verfahren können die mittels PCR vervielfachten DNA-Sequenzen sichtbar gemacht werden. Auf ein Agarose-Gel mit dem Farbstoff Ethidiumbromid werden die mit einem weiteren Farbstoff versetzten PCR-Produkte gegeben, und es wird ein elektrisches Feld angelegt. Die negativ geladene DNA wandert dem positiven Pol zu, wobei kürzere Sequenzen schneller wandern. Die Zugabe der Farbstoffe ermöglicht das Sichtbarmachen der aufgetrennten DNA-Sequenzen unter UV-Licht. Die Bestimmung der Länge der Sequenzen (und damit der Identität der Allele) erfolgt über einen Abgleich der berechneten Fragmentlängen mit molekularen Längenstandards, DNA-Fragmenten definierter Länge, die neben den genomischen DNA-Fragmenten auf das Gel aufgebracht werden (s. Abbildung 8).

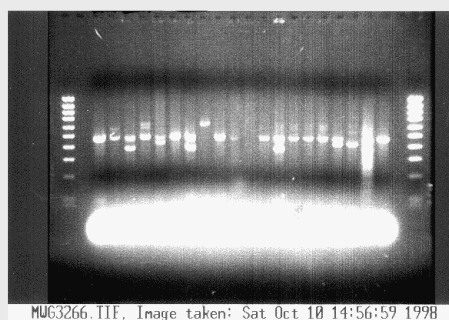


Abbildung 8. Beispielergebnis einer Elektrophorese

Repeat: 475 bp, 5-Repeat: 523 bp, 6-Repeat: 571 bp, 7-Repeat: 619 bp, 8-Repeat: 667 bp, 9-Repeat: 715 bp sowie 10-Repeat: 763 bp (Van Tol et al., 1991). Für die weiteren Analysen wurde die Stichprobe im Einklang mit vorherigen Studien und funktionellen Befunden (s. 2.3) hinsichtlich zweier Gruppierungsmethoden aufgeteilt: (i) hinsichtlich Abwesenheit vs. Anwesenheit des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels (7- vs. 7+) sowie (ii) hinsichtlich Vorliegen des häufigsten 4/4-Genotyps vs. des zweithäufigsten 4/7-Genotyps (4/4 vs. 4/7).

Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Zur Überprüfung spezifischer Zusammenhänge von Novelty Seeking bzw. seinen Subskalen mit den Skalen der übrigen Fragebögen wurden Produkt-Moment-Korrelationen berechnet und durch Abgleich mit Spearman-Rangkorrelationen beurteilt. Unterschiede in den Skalenausprägungen zwischen den Genotyp-Gruppen wurden mittels univariater Va-

rianzanalyse bestimmt und durch Abgleich mit nonparametrischen Tests (U-Test) beurteilt. Zur Analyse konfundierender Einflüsse demografischer Variablen wurden Varianzanalysen analog zu oben mit Alter und Geschlecht als Kovariaten berechnet. Angesichts der hohen Zahl von Signifikanztests wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Allerdings wurde bei den insgesamt 62 Vergleichen (2 Genotyp-Gruppierungen \times 31 Persönlichkeitskalen) nur für einige eine Assoziation erwartet (hinsichtlich TPQ Novelty Seeking Gesamt/Subskalen, NEO-FFI Extraversion und Gewissenhaftigkeit, SSS-V Gesamt und Subskalen, I7 Impulsiveness und Venturesomeness sowie EPQ-R Psychotizismus und Extraversion; s. 3.2.1). Es wurden somit 32 Vergleiche (2 Genotyp-Gruppierungen \times 16 Persönlichkeitsskalen) zur Überprüfung der globalen Hypothese einer Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking und verwandten Konstrukten durchgeführt. Dies resultiert in einem adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha' = 0.05/32 = 0.0016$. Dies stellt freilich nur eine der Möglichkeiten der Korrektur für multiple Testung dar. Da die Skalen nicht unabhängig voneinander sind, wie es für Bonferroni-Korrektur erforderlich wäre, stellt dieses Vorgehen jedoch eine konservative Adjustierung des Signifikanzniveaus dar.

3.2.3 Ergebnisse

Allel- und Genotyphäufigkeiten

Die Allelhäufigkeiten betrugen: 2-Repeat-Allel 11.8%, 3-Repeat 1.8%, 4-Repeat 64.0%, 5-Repeat 0.4%, 6-Repeat 1.1%, 7-Repeat 19.5%, 8-Repeat 1.1% und 9-Repeat 0.4%. Die Genotyphäufigkeiten befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2 = 11.07$, $df = 28$, $p = 0.998$). Die häufigsten Genotypen waren prozentual (absolutes N in Klammern) 4/4 mit 44.1% (60), 4/7 mit 19.1% (26) und 2/4 mit 13.2% (18) sowie 7/7 mit 6.6% (9) und 2/7 mit 5.9% (8).

Skaleninterkorrelationen

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zu Zusammenhängen zwischen Novelty Seeking und seinen Subskalen mit den Skalen anderer Fragebögen. Graue Felder repräsentieren dabei anhand von 2.2.4 (Tabelle 3) angenommene Korrelationen größer .30. Wie erwartet korrelierte Novelty Seeking positiv mit NEO Extraversion und negativ mit Gewissenhaftigkeit. Unter den Subskalen fanden sich vor allem Korrelationen zwischen NS1 und Extraversion sowie zwischen NS2 bis NS4 mit Gewissenhaftigkeit. Bezüglich der SSS-V ergaben sich hingegen keine spezifischen Korrelationsmuster. Vielmehr waren nahezu alle Subskalen miteinander interkorreliert, lediglich TAS korrelierte nur mit NS1.

Tabelle 5. Skaleninterkorrelationen

TPQ	NEO-FFI					SSS-V				I7				EPQ-R			
	N	E	O	A	C	SSS	TAS	ES	Dis	BS	Imp	Vent	P	E	N	L	
NS	-.12	.40	.28	-.21	-.43	.56	.30	.45	.40	.41	.74	.38	.52	.53	-.01	-.33	
NS1	-.26	.41	.18	-.05	-.19	.47	.39	.35	.19	.39	.43	.47	.32	.46	-.21	-.19	
NS2	-.11	.30	.14	-.13	-.34	.39	.18	.37	.23	.31	.75	.21	.43	.39	.02	-.23	
NS3	-.06	.24	.20	-.08	-.37	.37	.15	.32	.36	.17	.48	.22	.39	.32	.03	-.17	
NS4	.04	.24	.30	-.33	-.36	.43	.17	.26	.40	.32	.48	.23	.39	.39	.11	-.36	
HA	.73	-.55	-.09	.03	-.20	-.40	-.35	-.29	-.17	-.31	-.18	-.40	-.24	-.55	.66	.14	
RD	.19	.13	.15	.26	.12	-.28	-.19	-.12	-.24	-.18	.05	-.19	-.27	.04	.25	.11	

Anmerkungen. Werte sind Produkt-Moment-Korrelationen, Spearman-Rangkorrelationen weitgehend analog; kursiv: $p > 0.05$; fettgedruckt: $r > 0.30$; TPQ: NS = Novelty Seeking, NS1 = Exploratory Excitability, NS2 = Impulsivness, NS3 = Extravagance, NS4 = Disorderliness; NEO-FFI: N = Neurotizismus, E = Extraversion, O = Offenheit für Erfahrungen; A = Verträglichkeit; C = Gewissenhaftigkeit; SSS-V: SSS = Sensation Seeking Gesamtwert, TAS = Thrill and Adventure Seeking, ES = Experience Seeking, BS = Boredom Susceptibility; I7: Imp = Impulsivness, Vent = Venturesomeness; EPQ-R: P = Psychotizismus, E = Extraversion, N = Neurotizismus, L = Lügenskala

Beim I7 fanden sich mit einer Ausnahme das erwartete Muster: Imp korrelierte mit Novelty Seeking und allen Subskalen, insbesondere mit NS2. Vent korrelierte geringer mit Novelty Seeking, was sich vor allem auf einen Zusammenhang mit NS1 zurückführen ließ. Die Skalen P und E des EPQ-R korrelierten in vergleichbarer Höhe mit Novelty Seeking und den Subskalen, es ergaben sich entgegen den Erwartungen keine spezifischen Korrelationen hinsichtlich eines engeren Zusammenhangs zwischen P und NS4 und zwischen E und NS1.

Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Persönlichkeitsunterschiede

Mittelwertsunterschiede zwischen den Personen mit vs. ohne DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel bzw. mit 4/4- vs. 4/7-Genotyp sind in den Tabellen 6 bzw. 7 dargestellt. Die entsprechenden Varianzanalysen zeigten, dass Personen mit einer oder zwei Kopien des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels signifikant höhere Werte in Novelty Seeking aufwiesen als Personen ohne das 7-Repeat-Allel ($F_{1,134}=11.54$, $p=0.001$, $\eta^2=0.08$). Bei den Novelty Seeking Subskalen zeigten sich Effekte für NS1 (Exploratory Excitability; $F_{1,134}=4.97$, $p=0.027$, $\eta^2=0.04$), NS2 (Impulsivness; $F_{1,134}=4.60$, $p=.034$, $\eta^2=0.03$), und NS3 (Extravagance; $F_{1,134}=19.06$, $p=0.00003$, $\eta^2=0.12$). Unterschiede bei NS4 fanden sich nicht ($p=0.148$). Noch stärkere Effekte ergaben sich beim Vergleich von Personen mit 4/4- und 4/7-Genotyp. Personen mit dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp wiesen signifikant höhere Werte in Novelty Seeking ($F_{1,84}=15.50$, $p=0.0002$, $\eta^2=0.16$) sowie in NS1 ($F_{1,84}=11.45$, $p=0.001$, $\eta^2=0.12$), NS2 ($F_{1,84}=6.26$, $p=0.014$, $\eta^2=0.07$) und NS3 auf ($F_{1,84}=22.58$, $p=0.00001$, $\eta^2=0.21$), während sich wiederum keine Assoziation für NS4 fand ($p=0.098$).

Tabelle 6. Einfluss des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels auf Persönlichkeitsunterschiede

Skala		Mittelwerte (SEM) ^a		ANOVA	
		7-	7+	p	η^2
TPQ					
NS	Novelty Seeking	17.16 (0.58)	20.59 (0.81)	0.001	0.08
NS1	Exploratory Excitability	4.95 (0.18)	5.66 (0.28)	0.027	0.04
NS2	Impulsiveness	3.50 (0.22)	4.34 (0.32)	0.034	0.03
NS3	Extravagance	3.98 (0.18)	5.30 (0.21)	<0.001 ^b	0.12
NS4	Disorderliness	4.74 (0.21)	5.30 (0.32)	0.148	
HA	Harm Avoidance	14.62 (0.72)	12.30 (0.93)	0.060	
HA1	Anticipatory Worry	4.57 (0.26)	3.48 (0.32)	0.013	0.05
HA2	Fear of Uncertainty	3.91 (0.22)	3.68 (0.28)	0.541	
HA3	Shyness with Strangers	2.93 (0.19)	2.36 (0.28)	0.088	
HA4	Fatigability	3.21 (0.25)	2.77 (0.31)	0.307	
RD134	Reward Dependence	14.49 (0.33)	14.32 (0.49)	0.149	
RD1	Sentimentality	3.95 (0.13)	3.95 (0.17)	0.968	
RD3	Attachment	7.72 (0.20)	7.73 (0.33)	0.979	
RD4	Dependence	2.83 (0.14)	2.64 (0.18)	0.434	
RD2	Persistence	4.77 (0.21)	3.89 (0.34)	0.022	0.04
NEO-FFI					
N	Neurotizismus	21.57 (0.85)	19.82 (1.09)	0.230	
E	Extraversion	28.90 (0.69)	31.64 (1.00)	0.025	0.04
O	Offenheit	33.64 (0.59)	35.07 (0.90)	0.179	
A	Verträglichkeit	31.02 (0.57)	32.16 (1.40)	0.372	
C	Gewissenhaftigkeit	30.17 (0.71)	27.91 (1.04)	0.074	
SSS-V					
SSS	Sensation Seeking Gesamt	21.21 (0.67)	22.64 (0.93)	0.224	
TAS	Thrill and Adventure Seeking	6.03 (0.27)	6.70 (0.39)	0.159	
ES	Experience Seeking	6.68 (0.22)	7.25 (0.26)	0.123	
Dis	Disinhibition	4.53 (0.29)	4.59 (0.38)	0.907	
BS	Boredom Susceptibility	3.96 (0.21)	4.09 (0.30)	0.720	
I7					
Imp	Impulsiveness	6.91 (0.36)	8.18 (0.53)	0.050	0.03
Vent	Venturesomeness	9.61 (0.41)	10.45 (0.46)	0.208	
EPQ-R					
P	Psychotizismus	9.36 (0.43)	11.05 (0.74)	0.037	0.03
E	Extraversion	14.23 (0.53)	16.20 (0.66)	0.029	0.04
N	Neurotizismus	10.87 (0.61)	9.59 (0.90)	0.238	
L	Lügenskala	5.98 (0.40)	5.36 (0.56)	0.378	

Anmerkungen. ^a Mittelwerte und Standardfehler, gruppiert nach Ab- (7-; N=92) vs. Anwesenheit (7+; N=44) des 7-Repeat-Allels; ^b p=0.00003; Varianzaufklärung (η^2) ist nur für auf dem 5%-Niveau signifikante Effekte dargestellt

Tabelle 7. Einfluss des DRD4 Exon III Genotyps auf Persönlichkeitsunterschiede

Skala		Mittelwerte (SEM) ^a		ANOVA	
		4/4	4/7	p	η ²
TPQ					
NS	Novelty Seeking	16.60 (0.72)	21.73 (1.07)	<0.001 ^b	0.16
NS1	Exploratory Excitability	4.85 (0.21)	6.19 (0.36)	0.001	0.12
NS2	Impulsiveness	3.35 (0.28)	4.62 (0.40)	0.014	0.07
NS3	Extravagance	3.90 (0.21)	5.58 (0.23)	<0.001 ^c	0.21
NS4	Disorderliness	4.50 (0.28)	5.35 (0.41)	0.098	
HA	Harm Avoidance	14.37 (0.88)	10.96 (1.12)	0.029	0.06
HA1	Anticipatory Worry	4.42 (0.30)	2.81 (0.34)	0.002	0.11
HA2	Fear of Uncertainty	3.90 (0.25)	3.35 (0.38)	0.224	
HA3	Shyness with Strangers	2.77 (0.22)	2.23 (0.34)	0.184	
HA4	Fatigability	3.28 (0.32)	2.58 (0.41)	0.212	
RD134	Reward Dependence	14.65 (0.39)	14.69 (0.67)	0.312	
RD1	Sentimentality	3.92 (0.16)	4.04 (0.23)	0.675	
RD3	Attachment	7.87 (0.24)	7.73 (0.45)	0.774	
RD4	Dependence	2.87 (0.17)	2.92 (0.25)	0.851	
RD2	Persistence	4.68 (0.26)	3.69 (0.42)	0.042	0.05
NEO-FFI					
N	Neurotizismus	20.78 (1.06)	18.85 (1.41)	0.301	
E	Extraversion	29.03 (0.89)	32.65 (1.21)	0.024	0.06
O	Offenheit	33.40 (0.76)	34.96 (1.27)	0.276	
A	Verträglichkeit	31.77 (0.68)	32.77 (1.10)	0.431	
C	Gewissenhaftigkeit	30.50 (0.88)	29.19 (1.15)	0.398	
SSS-V					
SSS	Sensation Seeking Gesamt	20.88 (0.84)	24.15 (1.16)	0.030	0.06
TAS	Thrill and Adventure Seeking	5.87 (0.33)	7.50 (0.45)	0.006	0.09
ES	Experience Seeking	6.60 (0.30)	7.54 (0.32)	0.065	
Dis	Disinhibition	4.45 (0.36)	4.69 (0.48)	0.699	
BS	Boredom Susceptibility	3.97 (0.27)	4.42 (0.40)	0.356	
I7					
Imp	Impulsiveness	6.87 (0.45)	8.58 (0.70)	0.041	0.05
Vent	Venturesomeness	9.15 (0.50)	11.27 (0.52)	0.013	0.07
EPQ-R					
P	Psychotizismus	9.30 (0.55)	11.81 (0.90)	0.017	0.07
E	Extraversion	13.97 (0.66)	16.54 (0.86)	0.028	0.06
N	Neurotizismus	10.08 (0.71)	8.35 (1.13)	0.190	
L	Lügenskala	6.40 (0.49)	5.23 (0.68)	0.183	

Anmerkungen. ^a Mittelwerte und Standardfehler, gruppiert nach 4/4-Genotyp (N=60) vs. 4/7-Genotyp (N=26);

^b p=0.0002; ^c p=0.00001; Varianzaufklärung (η²) ist nur für auf dem 5%-Niveau signifikante Effekte dargestellt

Nach Korrektur für multiple Testung verblieben jedoch nur die Assoziationen des 7-Repeat-Allels bzw. des 4/7-Genotyp mit Novelty Seeking und NS3 sowie die des 4/7-Genotyp mit NS1 unter dem adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha'=0.0016$ (s. 3.2.2, *Statistische Analysen*). Nonparametrische Tests erbrachten durchweg vergleichbare Resultate.

Zur Analyse potenziell konfundierender Effekte demografischer Variablen wurden Alter und Geschlecht als Kovariaten in die Varianzanalysen einbezogen. Hier zeigte sich nur bei NS2 ein signifikanter Effekt der Kovariate Alter. Obwohl beim Vergleich 4/4- vs. 4/7-Genotyp dennoch ein Einfluss des Genotyps auf NS feststellbar war (Alter: $F_{1,132}=6.35$, $r=0.24$, $p=0.014$; NS2: $F_{1,132}=5.35$, $p=0.023$), verfehlte die Assoziation bei Vergleich von Trägern und Nicht-Trägern des 7-Repeat-Allels die konventionelle Signifikanzgrenze (Alter: $F_{1,132}=8.47$, $r=0.24$, $p=0.004$; NS2: $F_{1,132}=2.26$, $p=0.135$).

Bei Skalen anderer Fragebögen, für die Assoziationen mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus angenommen wurden, ergaben sich folgende Ergebnisse: Während die erwartete negative Assoziation des 7-Repeat-Allels mit NEO Gewissenhaftigkeit nicht signifikant war ($p=0.074$), zeigten Träger des 7-Repeat-Allels erhöhte Werte in NEO Extraversion, in I7 Impulsiveness sowie in EPQ-R Psychotizismus und Extraversion ($p>0.05$, s. Tabelle 6). Ähnliche Ergebnisse ließen sich beim Vergleich von 4/4- und 4/7-Genotyp feststellen, wobei in diesem Falle zusätzlich Assoziationen mit dem Sensation Seeking Gesamtwert sowie mit Thrill and Adventure Seeking und I7 Venturesomeness beobachtbar waren (alle $p<0.05$, s. Tabelle 7). Keine der Assoziationen erreichte jedoch das adjustierte Signifikanzniveau. Auch hier erbrachten nonparametrische Tests vergleichbare Ergebnisse.

Bei Einbezug von Alter und Geschlecht als Kovariaten in die entsprechenden Analysen ergab sich ein differenzierteres Bild. Der Effekt des Polymorphismus auf NEO und EPQ-R Extraversion verblieb unter der konventionellen Signifikanzgrenze (7- vs. 7+: NEO E $p=0.049$, EPQ-R E $p=0.039$; 4/4 vs. 4/7: NEO E $p=0.030$, EPQ-R E $p=0.030$). Bei EPQ-R Psychotizismus lagen die Irrtumswahrscheinlichkeiten infolge eines Alterseffektes im Falle des Vergleichs 7- vs. 7+ über dem konventionellen 5%-Niveau (Alter: $p=0.007$, $r=0.24$; EPQ-R P: $p=0.082$), beim Vergleich 4/4 vs. 4/7 jedoch nach wie vor darunter (Alter: $p=0.004$, $r=0.34$; EPQ-R P: $p=0.019$). Die Assoziation mit I7 Impulsiveness verringerte sich trotz nicht-signifikanter Kovariateneffekte und verfehlte das 5%-Niveau (7- vs. 7+: $p=0.115$; 4/4 vs. 4/7: $p=0.056$), während die Assoziation zwischen 4/7-Genotyp und Venturesomeness durch ei-

nen Geschlechtseinfluss stärker wurde (Geschlecht: $p=0.047$, $r=-0.18$ = niedrigere Werte bei Frauen; Vent: $p=0.008$). Geschlechtseffekte verstärkten auch die Assoziationen des 4/7-Genotyps mit dem Sensation Seeking Gesamtwert (Geschlecht: $p=0.003$, $r=-0.31$; SSS: $p=0.016$) sowie mit Thrill and Adventure Seeking (Geschlecht: $p=0.015$, $r=-0.24$; TAS: $p=0.003$). Keiner der Effekte war jedoch nach Korrektur für multiple Testung signifikant.

Bei den übrigen TPQ-Skalen, für die keine Assoziationen erwartet wurden, zeigten sich bei Trägern des 7-Repeat-Allels (alters- und geschlechtsunabhängig) niedrigere Werte in der Harm Avoidance Subskala HA1 (Anticipatory Worry; $p=0.013$) und Persistence ($p=0.022$). Analoge Ergebnisse fanden sich für den Vergleich 4/4 vs. 4/7 (HA1: $p=0.002$; RD2: $p=0.042$), wobei in diesem Falle zusätzlich die Assoziation mit dem Harm Avoidance Gesamtwert das 5%-Niveau unterschritt ($p=0.029$). Auch hier hielten die Effekte einer Korrektur für multiple Testung nicht stand. Nonparametrische Tests fielen analog aus.

3.2.4 Diskussion

Die Annahme einer Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking wird durch die Ergebnisse der Voruntersuchung erhärtet. Die höhere Ausprägung in Novelty Seeking bei Trägern des 7-Repeat-Allels bzw. des 4/7-Genotyps erweist sich als unabhängig von Einflüssen demografischer Variablen und hält einer Korrektur für multiple Testung stand. Die Effekte des Polymorphismus erklären dabei je nach Genotyp-Gruppierung 8% bzw. 16% der Varianz in Novelty Seeking. Auf Subskalenebene lässt sich Vergleichbares auch für die Skala NS3 (Extravagance) und eingeschränkt für NS1 (Exploratory Excitability) festhalten, während bei NS2 (Impulsiveness) ein Alterseinfluss feststellbar war und sich bei NS4 (Disorderliness) keinerlei Assoziation mit dem Polymorphismus zeigte.

Da die Stichprobenzusammensetzung vergleichbar mit Ebstein et al. (1996) war, kann als eine erste Schlussfolgerung aus den Befunden der Voruntersuchung festgehalten werden, dass sich der Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking offenbar tatsächlich am besten in Stichproben junger, gesunder Personen mit einer breiten Streuung in Novelty Seeking aufzeigen lässt. Es ergeben sich allerdings auch Hinweise, dass der Polymorphismus einen spezifischen Einfluss auf Subkonstrukte von Novelty Seeking ausübt.

Dieser Punkt berührt die zweite Fragestellung der Voruntersuchung: Bezieht sich ein Effekt des Polymorphismus auf alle Novelty Seeking Subskalen sowie auf korrelierte Traits

wie Extraversion, Psychotizismus oder Sensation Seeking oder sind traitspezifische Assoziationen des Polymorphismus feststellbar. Im letzteren Falle sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich Effekte des Polymorphismus eher bei *approach*-orientierten Novelty Seeking Subskalen wie NS1 (Exploratory Excitability) und damit stärker korrelierten Traits wie Extraversion, Thrill and Adventure Seeking oder I7 Venturesomeness zeigen oder eher bei impulsivitätsorientierten Aspekte von Novelty Seeking wie NS2 (Impulsiveness) und damit stärker korrelierten Traits wie Psychotizismus, der Sensation Seeking Subskala Disinhibition oder I7 Impulsiveness. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen hierzu keine eindeutige Aussage zu. Keine der weiteren beobachteten Assoziation verbleibt nach Bonferroni-Korrektur unter dem adjustierten Signifikanzniveau. Darüber hinaus zeigen sich verschiedene Einflüsse von Alter oder Geschlecht. Die Darstellung in Tabelle 8 illustriert anhand der Signifikanz angenommener Assoziationen die Stabilität der Befunde über verschiedene Analysemöglichkeiten hinweg.

Tabelle 8. Signifikanz der erwarteten Assoziationen auf dem 5%-Niveau

		ANOVA		ANOVA mit Kovariaten	
		7- vs. 7+	4/4 vs. 4/7	7- vs. 7+	4/4 vs. 4/7
TPQ					
NS	Novelty Seeking	+	+	+	+
NS1	Exploratory Excitability	+	+	+	+
NS2	Impulsiveness	+	+	– ^A	+ ^A
NS3	Extravagance	+	+	+	+
NS4	Disorderliness	–	–	–	–
NEO-FFI					
E	Extraversion	+	+	+	+
C	Gewissenhaftigkeit	–	–	–	–
SSS-V					
SSS	Sensation Seeking Gesamt	–	+	–	+ ^G
TAS	Thrill and Adventure Seeking	–	+	–	+ ^G
ES	Experience Seeking	–	–	–	–
Dis	Disinhibition	–	–	–	–
BS	Boredom Susceptibility	–	–	–	–
I7					
Imp	Impulsiveness	+	+	– ^{ns}	– ^{ns}
Vent	Venturesomeness	–	+	–	+ ^G
EPQ-R					
P	Psychotizismus	+	+	– ^A	+ ^A
E	Extraversion	+	+	+	+

Anmerkungen. 7- vs. 7+: Ab- vs. Anwesenheit des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels; 4/4 vs. 4/7: 4/4- vs. 4/7-Genotyp; Superskripte verdeutlichen Kovariaten-Effekte: ^A signifikanter Effekt des Alters; ^G signifikanter Effekt des Geschlechts; ^{ns} nichtsignifikante Kovariaten-Effekte, die in verringerter Assoziationsstärke resultieren

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Übersicht in Tabelle 8 nicht zu Zwecken der Hypothesentestung herangezogen werden soll. Allerdings wird anhand dieser illustrativen Darstellung deutlich, dass neben den Effekten des Polymorphismus auf Novelty Seeking, NS1 und NS3 nur die Assoziationen mit NEO und EPQ-R Extraversion *bei beiden Genotyp-Gruppierungen* feststellbar und *unabhängig von Einflüssen der Kovariaten Alter und Geschlecht* waren. Zudem ist festzuhalten, dass der Einbezug der Kovariaten bei NS2, I7 Impulsiveness und EPQ-R Psychotizismus die Irrtumswahrscheinlichkeiten erhöhte, beim Sensation Seeking Gesamtwert, Thrill and Adventure Seeking und I7 Venturesomeness hingegen verringerte. Damit deutet das Muster der Befunde zumindest in der Tendenz darauf hin, dass sich ein Effekt des DRD4 Exon III Polymorphismus offenbar eher auf *approach*-orientierte Aspekte von Novelty Seeking bzw. auf Extraversionsnahe Traits bezieht und weniger auf Impulsivität im engeren Sinne. Diese Annahme erfährt Unterstützung durch Befunde von Benjamin et al. (1996), die keine Assoziation mit geschätzten NS2-Werten feststellten, oder von Jönsson et al. (1997), bei denen keine Assoziation mit KSP Impulsiveness oder Monotony Avoidance beobachtet werden konnte.

Offene Fragen betreffen Assoziationen, die nicht oder zumindest nicht in diesem Ausmaß erwartet worden waren. Das betrifft insbesondere die Assoziation bei NS3 (Extravagance), die je nach Genotyp-Gruppierung 12% bzw. sogar 21% Varianz aufklärte. Ein derart starker Effekt ist vor dem Hintergrund der QTL-Perspektive, die von kleinen bis mittleren Effekten von Polymorphismen auf Merkmalsunterschiede ausgeht, ungewöhnlich. Zudem erfassen die NS3-Items primär die Tendenz zu häufigen, unkontrollierten Geldausgaben. Obgleich Geld als generalisierter Verstärker aufgefasst werden kann, erscheint ein Bezug zu den Kernaussagen zu Novelty Seeking (Exploration, *approach* und aktive Vermeidung in Antwort auf Neuheit, potenzielle Belohnung und Beendigung von Bestrafung) nur teilweise gegeben. Eine Generalisierung der Befunde zu NS3 bedarf daher der Replikation. Gleiches gilt für die Assoziationen mit Harm Avoidance und mit der Subskala HA1 (Anticipatory Worry) sowie mit RD2 (Persistence). Eine Erklärung für die Befunde auf der Basis von Korrelationen mit Novelty Seeking greift möglicherweise zu kurz. Die Skalen sind nur moderat mit Novelty Seeking korreliert (HA: -.23; HA1: -.29; RD2: -.18). Auch ist RD2 unter den Novelty Seeking Subskalen lediglich mit der Subskala NS4 korreliert (-.17), für die sich keine Assoziation fand. Nichtsdestoweniger liegt zumindest für RD2 ein vergleichbares Resultat vor (Ebstein et al., 1997). Eine geringere Tendenz zur Hartnäckigkeit bei der Zielverfol-

gung würde darüber hinaus mit den unter 2.1 zusammengefassten Annahmen zur Rolle dopaminerger Neurotransmission bei der Stabilisierung und Plastizität präfrontal-kortikaler Repräsentationen in Einklang stehen. Weitere Befunde bleiben abzuwarten.

Einschränkend ist festzuhalten, dass die hier untersuchte Stichprobe hinsichtlich ihrer Größe zwar mit der von Ebstein et al. (1996) vergleichbar, insgesamt jedoch relativ klein war und zudem aus nichtverwandten Personen bestand. Verzerrende Effekte können sich daher stärker ausgewirkt haben. Effekte von Alter, Geschlecht oder Ethnizität sind zwar weitgehend auszuschließen. Andere Variablen können dennoch wirksam gewesen sein.

Insgesamt betrachtet liefert die Voruntersuchung einen weiteren Hinweis für die Validität der Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking. Es kann im Einklang mit Ebstein und Belmaker (1997) angenommen werden, dass eine große Streubreite in Novelty Seeking das Auffinden einer solchen Assoziation begünstigt. Darüber hinaus deuten differenzielle Assoziationen mit weiteren Traits tendenziell darauf hin, dass sich der Polymorphismus stärker auf *approach*-orientierte Aspekte von Novelty Seeking bzw. Extraversion auswirkt. Die Gültigkeit dieser Annahme bedarf jedoch weiterer Aufklärung.

3.3 Studie I: Variation in DRD4 und Novelty Seeking

3.3.1 Ausgangspunkt

Kurz nach Veröffentlichung der hier als Voruntersuchung dargestellten Studie (Strobel et al., 1999) erschien eine Arbeit, die die Evidenz für eine Rolle von DRD4 bzw. von D4-Rezeptoren bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit erhärtete: Dulawa, Grandy, Low, Paulus und Geyer (1999) beobachteten bei DRD4-Knockout-Mäusen reduzierte Responsivität auf Neuheit unter anderem in einem *open field* oder einem *novel objects* Test und interpretierten dies im Sinne einer Abnahme neuheitsbezogenen Explorationsverhaltens. Dies kann als weiterer Hinweis für eine potenzielle Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit gewertet werden.

Nachdem die Ergebnisse der Voruntersuchung zudem weitere Hinweise darauf geliefert hatten, dass methodische Faktoren in einigen Studien eine Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking überdeckt haben können, sollte im Rahmen von Studie I zum einen die Annahme überprüft werden, dass der DRD4 Exon III Polymorphismus weniger mit Impulsivitäts-orientierten als mit *approach*-orientierten Aspekten von Novelty Seeking bzw. Extraversion assoziiert ist. Zum anderen sollten weitere Polymorphismen in Genen von Bedeutung für die dopaminerge Neurotransmission im Hinblick auf Assoziationen mit Novelty Seeking untersucht werden, um im Sinne des QTL-Ansatzes weitere Anteile der genetischen Varianz von Novelty Seeking zu erklären.

Inzwischen waren jedoch nicht nur weitere Negativbefunde zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus erschienen (u.a. Gebhardt et al., 2000; Herbst, Zonderman, McCrae & Costa, 2000), es war auch ein neuer Polymorphismus in DRD4 entdeckt worden (Okuyama, Ishiguro, Toru & Arinami, 1999). Bei dem Polymorphismus handelt es sich um einen C→T Basenaustausch an Nukleotidposition -521, mithin um eine Variation in der Promotorregion des Gens, die die Transkriptionseffizienz des Gens reguliert. Tatsächlich konnten Okuyama et al. (1999) nachweisen, dass die Effizienz der Transkription von DRD4 bei Vorliegen des T-Allels im Vergleich zum C-Allel um 40% verringert ist. Zwei kurz darauf folgende Arbeiten lieferten zudem Hinweise auf eine Assoziation des T-Allels mit geringeren Werten in Novelty Seeking hin (Okuyama et al., 2000; Ronai et al., 2001).

Signifikante Assoziationen, wie sie beim DRD4 Exon III Polymorphismus beobachtet wurden, erlauben keine Aussagen dazu, ob ein untersuchter Polymorphismus selbst mit einem bestimmten Merkmal in Verbindung steht oder nur nahe bei einem anderen Polymorphismus liegt, der die Merkmalsausprägung beeinflusst. Aufgrund der physischen Nähe des DRD4 -521C/T und des Exon III Polymorphismus und der eindeutigeren Befunde zur funktionellen Relevanz des -521C/T Polymorphismus lag die Vermutung nahe, dass positive Befunde zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking in Wirklichkeit auf Linkage Disequilibrium dieses Polymorphismus mit -521C/T beruhen.

Die Analyse weiterer dopaminrelevanter Gene wurde daher zurückgestellt. Im Vordergrund von Studie I (Strobel et al., 2002) stand vielmehr die Frage, inwieweit Einflüsse des DRD4 -521C/T Polymorphismus von Relevanz sind für die Beurteilung der Befundlage zur Rolle genetischer Variation in DRD4 bei der Modulation von Novelty Seeking.

3.3.2 Methoden

Teilnehmer

Die Stichprobe bestand (nach Ausschluss einiger Personen, die nicht deutschstämmig waren oder bei denen eine Genotypisierung fehlschlug) aus 276 nichtverwandten Freiwilligen, hauptsächlich Studierenden und Angestellten der TU Dresden (71 Männer, Altersmittel \pm SD: 21.9 ± 3.9 J., Altersbereich: 18-41). Nach einer Einführung und Unterzeichnung der Einverständniserklärung füllten die Teilnehmer vier Persönlichkeitsfragebögen aus. Abschließend wurden von einer ärztlich autorisierten Krankenschwester mittels eines Kapillar-Entnahmesystems 200 μ l Blut aus dem Ohrläppchen entnommen.

Persönlichkeitsfragebögen

Es wurden deutschsprachige Versionen folgender Inventare verwendet: TPQ, SSS-V und das Revidierte NEO-Persönlichkeits-Inventar (Costa & McCrae, 1992; Ostendorf & Angleitner, 2003; s. Anhang). Der I7 und der EPQ-R wurden nicht wieder eingesetzt, da ersterer wenig verbreitet ist und letzterer zumindest hinsichtlich der Erfassung von Extraversion und Neurotizismus durch das NEO-PI-R ersetzt werden kann. Das NEO-PI-R weist zudem den Vorteil auf, dass es häufig in Assoziationsuntersuchungen verwendet wird und damit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Studien ermöglicht. Das NEO-PI-R besteht aus 240 fünfstufigen Items, die der Erfassung der Ausprägung auf den Dimensionen Neurotizis-

mus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit dienen und zu sechs Facetten pro Dimension zusammengefasst werden. Damit erlaubt das NEO-PI-R sowohl eine globale wie auch eine differenzierte Persönlichkeitsbeschreibung bei hoher Reliabilität der fünf Hauptskalen (interne Konsistenzen .87 bis .92, Retest-Reliabilität nach fünf Jahren .74 bis .78; Ostendorf & Angleitner, 2003).³

Genotypisierung

Die DNA wurde wie bei der Voruntersuchung mittels des QIAamp Blood Kit gewonnen. Die Genotypisierung wurde im Rahmen einer Kooperationspartnerschaft in der Arbeitsgruppe Klinische Psychobiologie der Universität Würzburg (Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch) durchgeführt. DRD4 Exon III Genotypen wurden wie in der Voruntersuchung bestimmt (s. 3.2.2). Zur Bestimmung des DRD4 -521C/T Genotyps wurden folgende Primer verwendet: DRD4/627F, 5'-CGGGGGCTGAGCACCAGAGGCTGCT-3' und DRD4/343R, 5'-GCATCG-ACGCCAGCGCCATCCTACC-3'. Das PCR-Reaktionsgemisch (25µl) bestand aus ca. 100ng genomischer DNA, je 20pmol Primer, je 200µM dNTPs, 1.0mM MgCl₂, 50mM KCl, 10mM Tris HCl (pH 8.3 at 25°C), 0.025mg ml⁻¹ BSA, 0.025% Tween 20, und 0.5 Einheiten Taq DNA Polymerase (Eurogentec, Seraing, Belgien). Die PCR-Reaktion umfasste 37 Zyklen von Denaturierung bei 95°C (45 s), Annealing bei 60°C (45 s) und Extension bei 72°C (45 s). Das resultierende amplifizierte DNA-Fragment von 285bp wurde durch die Restriktionsendonuclease *FspI* je nach Genotyp differenziell in Fragmente zerschnitten, welche durch Elektrophorese auf einem 2% Agarose-Gel sichtbar gemacht und durch Vergleich mit molekularen Längenstandards identifiziert wurden. Für die weiteren Analysen wurde die Stichprobe hinsichtlich des DRD4 Exon III Polymorphismus nach denselben Gruppierungsmethoden aufgeteilt wie bei der Voruntersuchung: (i) hinsichtlich Abwesenheit vs. Anwesenheit des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels (7- vs. 7+) sowie (ii) hinsichtlich Vorliegen des häufigsten 4/4-Genotyps vs. des zweithäufigsten 4/7-Genotyps (4/4 vs. 4/7). Bei DRD4 -521C/T ging der Genotyp als dreistufiger Faktor (C/C vs. C/T vs. T/T) in die Analysen ein.

³ In Studie 1 wurden darüber hinaus die BIS/BAS-Skalen nach Carver und White (1994; dt.: Strobel, Beauducel, Debener & Brocke, 2001) eingesetzt. Dieser Fragebogen wurde aufbauend auf Grays Theorie zum *behavioral inhibition system* (BIS) und zum *behavioral approach* bzw. *activation system* (BAS) (Gray, 1991a, b) konzipiert. Seine 22 Items erfassen individuelle Unterschiede in BIS sowie in BAS Drive, BAS Fun Seeking und BAS Reward Responsiveness, welche zu einem BAS Gesamtwert zusammengefasst werden können. Da auch Cloninger seine Theorie auf BIS und BAS gründet, lag ein Einsatz in Studie I nahe. Da aber andererseits noch keine Erfahrungen mit der Güte der deutschsprachigen Übersetzung vorlagen und auch die Originalversion psychometrische Mängel aufweist, wurde der Fragebogen im Rahmen von Studie I primär zum Zweck der Gewinnung von Gütekriterien eingesetzt (vgl. Strobel et al., 2001) und nicht in die molekulargenetischen Analysen einbezogen.

Statistische Analysen

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit Varianten der beiden Polymorphismen gehäuft gemeinsam auftreten, wurde das Linkage Disequilibrium zwischen den Polymorphismen mit der Software 2LD berechnet (Zhao, 2004; frei verfügbar unter <http://web1.iop.kcl.ac.uk/~iop/Departments/PsychMed/GEpiBSt/software.shtml>). Die weiteren statistischen Analysen wurden mit SPSS 9.0 durchgeführt. Unterschiede in den Skalenausprägungen zwischen den Genotyp-Gruppen wurden mit univariater Varianzanalyse bestimmt und durch Abgleich mit nonparametrischen Tests beurteilt. Zur Analyse konfundierender Einflüsse demografischer Variablen wurden Varianzanalysen analog zu oben mit Alter und Geschlecht als Kovariaten gerechnet. Zum Aspekt der Bonferroni-Korrektur sei auf die Diskussion verwiesen (s. 3.3.4). In Abhängigkeit vom Ausmaß des Linkage Disequilibrium sollte zudem eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit DRD4 Exon III und -521C/T gerechnet werden, um potenzielle Interaktionseffekte zu ermitteln. Bei starkem Linkage Disequilibrium ist eine Interaktionsanalyse allerdings nicht sinnvoll. In diesem Falle bieten sich Haplotypanalysen an. Dabei wird untersucht, ob sich die Häufigkeiten bestimmter Kombinationen von genetischen Varianten auf *ein und demselben* Chromosom bei Merkmalsträgern und -nichtträgern unterscheiden. Da anhand der hier verwendeten Genotypisierungsmethode jedoch nicht festgestellt werden kann, ob etwa bei einer Person mit DRD4 Exon III 4/7-Genotyp und -521C/T C/T-Genotyp das 4-Repeat-Allel auf demselben Chromosom liegt wie das C-Allel oder auf demselben Chromosom wie das T-Allel, werden die Haplotypen mit entsprechenden Algorithmen aus den beobachteten Daten permutativ geschätzt. Davon ausgehend kann in einem zweiten, wiederum permutativen Schritt ermittelt werden, ob sich eine globale Haplotypassoziation mit einem Merkmal findet und falls ja, welche spezifischen Haplotypen mit dem Merkmal assoziiert sind. Für die Haplotypanalysen wurde das Programm GENECOUNTING/PERMUTE verwendet (Zhao, 2004; ebenfalls online verfügbar, s. o.).

3.3.3 Ergebnisse

Allel- und Genotyphäufigkeiten

Die Allelhäufigkeiten beim DRD4 -521C/T Polymorphismus betrugen: C-Allel 49.8% und T-Allel 50.2%. Die Genotyphäufigkeiten (C/C: 25% bzw. N=69; C/T: 49.6% bzw. N=137; T/T: 25.4% bzw. N=70) befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=0.01$, $df=1$, $p=0.905$).

Die Allelhäufigkeiten beim DRD4 Exon III Genotyp betrugen: 2-Repeat-Allel 9.6%, 3-Repeat 3.8%, 4-Repeat 65.8%, 5-Repeat 1.1%, 6-Repeat 0.4%, 7-Repeat 17.9% und 8-Repeat 1.5%. Die Genotyphäufigkeiten befanden sich allerdings nicht im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE, $\chi^2=40.21$, $df=21$, $p=0.007$). Diese Abweichung kam primär dadurch zustande, dass der 5/5-Genotyp häufiger auftrat als anhand der Allelhäufigkeiten erwartet. In Absolutzahlen betraf das allerdings nur einen einzigen Fall und kann unter Umständen auf Genotypisierungsfehler zurück geführt werden. Wenn die Häufigkeit des 5/5-Genotyps bei der Berechnung der Abweichung vom HWE von 1 auf 0 gesetzt wurde, lag keine Abweichung mehr vor ($\chi^2=11.54$, $df=21$, $p=0.951$). Da zudem der 5/5-Genotyp nicht in die Analysen einging, wirkt sich die beobachtete Abweichung vom HWE nicht auf die Befunde aus. Die fünf häufigsten Genotypen waren prozentual (absolutes N in Klammern): 4/4 mit 43.5% (120), 4/7 mit 25.7% (71), 2/4 mit 11.6% (32), 3/4 mit 4.7% (13) und 2/7 mit 3.6% (10).

Die Polymorphismen befanden sich im Linkage Disequilibrium (LD, $D'=0.20$; $\chi^2=18.43$, $df=6$, $p=0.005$). Da das LD allerdings mit 0.20 relativ schwach war (perfektes LD: $D'=1.00$), konnten sowohl Interaktions- wie auch Haplotypanalysen gerechnet werden.

Einfluss von DRD4 Polymorphismen auf Persönlichkeitsunterschiede

Da sich durch Einbezug der Kovariaten Alter und Geschlecht in die Varianzanalysen keine Veränderungen in den Resultaten ergaben, werden nur die Ergebnisse für die unkorrigierten Werte berichtet. Tabelle 9 zeigt die Rohmittelwerte und Standardfehler der Persönlichkeitsausprägungen für den Vergleich DRD4 Exon III 7- vs. 7+ und für den Vergleich 4/4- vs. 4/7-Genotyp. Varianzanalysen erbrachten im Wesentlichen keine signifikanten Einflüsse des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking, seine Subskalen oder andere Eigenschaften. Ausnahmen bildeten Assoziationen des 7-Repeat-Allels mit niedrigeren Werten in RD2 (Persistence, $F_{1,274}=6.14$, $p=0.014$, $\eta^2=0.02$) und NEO Verträglichkeit ($F_{1,274}=4.86$, $p=0.028$, $\eta^2=0.02$). Bezüglich der NEO-Facetten zeigten Träger des 7-Repeat-Allels höhere Werte in den Neurotizismus-Facetten N1 (Ängstlichkeit, $F_{1,274}=3.95$, $p=0.048$, $\eta^2=0.01$) und N2 (Feindseligkeit, $F_{1,274}=4.97$, $p=0.027$, $\eta^2=0.02$), der Verträglichkeits-Facetten A3 (Altruismus, $F_{1,274}=9.70$, $p=0.002$, $\eta^2=0.03$) sowie der Gewissenhaftigkeits-Facetten C3 (Pflichtbewusstsein, $F_{1,274}=4.86$, $p=0.028$, $\eta^2=0.02$). Beim Vergleich 4/4 vs. 4/7 waren die Effekte bei RD2 und Verträglichkeit nicht signifikant. Bei den NEO-Facetten wurden nur die Effekte bei N2 ($F_{1,189}=4.97$, $p=0.027$, $\eta^2=0.02$) und A3 ($F_{1,189}=6.22$, $p=0.014$, $\eta^2=0.03$) und zusätzlich bei A1 ($F_{1,189}=4.16$, $p=0.043$, $\eta^2=0.02$) und A4 ($F_{1,189}=4.10$, $p=0.044$, $\eta^2=0.02$) signifikant.

Tabelle 9. Persönlichkeitsausprägungen bei DRD4 Exon III Allel- bzw. Genotyp-Gruppen

Skala		Ab- vs. Anwesenheit 7-Repeat		4/4- vs. 4/7-Genotyp	
		7-	7+	4/4	4/7
TPQ					
NS	Novelty Seeking	17.20 (0.40)	17.89 (0.56)	17.73 (0.50)	17.66 (0.65)
NS1	Exploratory Excitability	5.04 (0.14)	5.41 (0.19)	5.13 (0.17)	5.41 (0.22)
NS2	Impulsiveness	3.63 (0.16)	3.70 (0.23)	3.79 (0.20)	3.69 (0.27)
NS3	Extravagance	3.90 (0.12)	4.03 (0.17)	4.08 (0.15)	3.93 (0.20)
NS4	Disorderliness	4.62 (0.15)	4.75 (0.21)	4.73 (0.18)	4.63 (0.24)
HA	Harm Avoidance	15.15 (0.48)	15.22 (0.68)	14.88 (0.60)	15.30 (0.78)
HA1	Anticipatory Worry	4.39 (0.18)	4.62 (0.25)	4.39 (0.22)	4.79 (0.29)
HA2	Fear of Uncertainty	4.20 (0.15)	4.13 (0.21)	4.15 (0.18)	4.18 (0.23)
HA3	Shyness with Strangers	2.97 (0.14)	3.00 (0.19)	2.92 (0.17)	2.94 (0.22)
HA4	Fatigability & Asthenia	3.59 (0.17)	3.47 (0.24)	3.43 (0.21)	3.38 (0.28)
RD134	Reward Dependence	14.49 (0.27)	14.36 (0.38)	14.59 (0.33)	14.15 (0.43)
RD1	Sentimentality	3.95 (0.09)	3.95 (0.12)	3.99 (0.10)	3.94 (0.13)
RD3	Attachment	7.56 (0.17)	7.67 (0.24)	7.63 (0.20)	7.55 (0.26)
RD4	Dependence	2.98 (0.11)	2.74 (0.15)	2.97 (0.14)	2.66 (0.18)
RD2	Persistence	4.99 (0.15)	4.38 (0.21) ^a	5.05 (0.19)	4.56 (0.24)
SSS-V					
SSS	Sensation Seeking Ges.	20.62 (0.44)	20.53 (0.62)	20.88 (0.54)	20.68 (0.71)
TAS	Thrill and Adventure S.	6.45 (0.19)	6.27 (0.26)	6.63 (0.22)	6.32 (0.29)
ES	Experience Seeking	6.61 (0.13)	6.55 (0.19)	6.59 (0.16)	6.56 (0.21)
Dis	Disinhibition	3.90 (0.18)	4.02 (0.25)	3.98 (0.22)	4.08 (0.28)
BS	Boredom Susceptibility	3.67 (0.15)	3.69 (0.21)	3.68 (0.18)	3.70 (0.24)
NEO-PI-R					
N	Neurotizismus	94.11 (1.90)	99.54 (2.67)	93.38 (2.33)	100.40 (3.03)
E	Extraversion	112.97 (1.40)	112.32 (1.97)	115.15 (1.69)	113.45 (2.20)
O	Openness to Experience	132.44 (1.21)	132.14 (1.71)	131.05 (1.46)	132.30 (1.90)
A	Agreeableness	113.19 (1.22)	108.51 (1.73) ^b	112.22 (1.46)	107.74 (1.90)
C	Conscientiousness	111.79 (1.53)	108.29 (2.16)	110.23 (1.84)	108.24 (2.39)

Anmerkungen. Angegeben sind Rohmittelwerte (Standardfehler); ^a $p=0.017$, $\eta^2=0.02$; ^b $p=0.027$, $\eta^2=0.02$; sonstige Effekte $p \geq 0.05$ und $\eta^2 \leq 0.01$ bei $df(1,273)$ für Vergleich 7- vs. 7+ bzw. $df(1,189)$ bei Vergleich 4/4 vs. 4/7

Auch hinsichtlich des DRD4 -521C/T Polymorphismus ergaben sich keinerlei signifikante Befunde. Tabelle 10 zeigt die Rohmittelwerte und Standardfehler der Genotyp-Gruppen. Da bei Ronai et al. (2001) Träger des T-Allels zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, wurden auch hier entsprechende Analysen gerechnet. Auch für diese Genotyp-Gruppierung konnten hingegen keine signifikanten Befunde erzielt werden (alle $p > 0.05$). Des Weiteren wurden aufgrund von Hinweisen auf geschlechtsspezifische Assoziationen (Ronai et al., 2001) geschlechtsgetrennte Analysen durchgeführt. Während sich für Frauen keine signifikanten Resultate ergaben, zeigten sich bei Männern Effekte bei E2 (Frohsinn, $F_{2,67}=3.56$, $p=0.034$, $\eta^2=0.10$) und A5 (Bescheidenheit, $F_{2,67}=4.13$, $p=0.020$, $\eta^2=0.11$).

Tabelle 10. Persönlichkeitsausprägungen bei DRD4 -521C/T Genotyp-Gruppen

Skala		C/C (N=69)	T/C (N=136)	T/T (N=70)
TPQ				
NS	Novelty Seeking	17.38 (0.65)	17.22 (0.46)	17.89 (0.64)
NS1	Exploratory Excitability	5.25 (0.22)	5.09 (0.16)	5.24 (0.22)
NS2	Impulsiveness	3.64 (0.26)	3.54 (0.19)	3.90 (0.26)
NS3	Extravagance	3.70 (0.20)	3.98 (0.14)	4.11 (0.20)
NS4	Disorderliness	4.80 (0.24)	4.62 (0.17)	4.63 (0.24)
HA	Harm Avoidance	15.22 (0.78)	15.50 (0.56)	14.49 (0.78)
HA1	Anticipatory Worry	4.45 (0.29)	4.63 (0.21)	4.17 (0.29)
HA2	Fear of Uncertainty	4.20 (0.24)	4.21 (0.17)	4.09 (0.24)
HA3	Shyness with Strangers	2.99 (0.22)	3.15 (0.16)	2.63 (0.22)
HA4	Fatigability & Asthenia	3.58 (0.28)	3.51 (0.20)	3.60 (0.28)
RD134	Reward Dependence	14.41 (0.44)	14.43 (0.31)	14.51 (0.43)
RD1	Sentimentality	3.94 (0.14)	3.99 (0.10)	3.87 (0.14)
RD3	Attachment	7.58 (0.27)	7.52 (0.19)	7.79 (0.27)
RD4	Dependence	2.88 (0.18)	2.93 (0.13)	2.86 (0.18)
RD2	Persistence	5.10 (0.24)	4.79 (0.17)	4.47 (0.24)
SSS-V				
SSS	Sensation Seeking Gesamt	20.01 (0.72)	20.46 (0.51)	21.41 (0.71)
TAS	Thrill and Adventure Seeking	6.38 (0.30)	6.30 (0.22)	6.57 (0.30)
ES	Experience Seeking	6.42 (0.21)	6.53 (0.15)	6.87 (0.21)
Dis	Disinhibition	3.48 (0.28)	4.04 (0.20)	4.20 (0.28)
BS	Boredom Susceptibility	3.74 (0.24)	3.59 (0.17)	3.77 (0.24)
NEO-PI-R				
N	Neurotizismus	96.18 (3.09)	97.88 (2.20)	91.86 (3.07)
E	Extraversion	113.69 (2.28)	111.89 (1.62)	113.48 (2.26)
O	Openness to Experience	130.90 (1.97)	132.38 (1.41)	133.68 (1.96)
A	Agreeableness	110.73 (2.01)	112.08 (1.43)	111.62 (2.00)
C	Conscientiousness	112.66 (2.50)	109.99 (1.78)	109.84 (2.49)

Anmerkungen. Angegeben sind Rohmittelwerte (Standardfehler); alle Effekte $p \geq 0.05$ und $\eta^2 \leq 0.01$ bei $df(2,272)$

Post-hoc Scheffé-Tests ergaben, dass Männer mit dem C/T-Genotyp signifikant höhere Werte in E2 aufwiesen als Männer mit dem C/C-Genotyp ($p=0.032$), und dass sich bei A5 alle drei Gruppen signifikant) unterschieden ($p \leq 0.47$), wobei beim C/C-Genotyp die niedrigsten und beim T/T-Genotyp die höchsten Werte in Bescheidenheit auftraten.

Nonparametrische Tests ergaben im Wesentlichen vergleichbare Resultate. Eine Ausnahme bildete der Befund, dass ein U-Test zum Vergleich von DRD4 Exon III 7- vs. 7+ für NS1 eine schwach signifikante Assoziation in der erwarteten Richtung erbrachte ($p=0.047$). Beim Vergleich 4/4 vs. 4/7 war das Ergebnis jedoch nicht signifikant ($p=0.117$).

Auch Analysen zu potenziellen Interaktionen des DRD4 Exon III Polymorphismus und des -521C/T-Polymorphismus ergaben für alle möglichen Kombinationen der Genotyp-Gruppierungen beider Polymorphismen keinerlei signifikante Interaktionseffekte außer den folgenden: Bei der Kombination DRD4 Exon III 4/4 vs. 4/7 \times -521C/T C/C vs. C/T & T/T ergab sich ein signifikanter Effekt bei der NEO Gewissenhaftigkeits-Facette C1 (Kompetenz, $F_{1,187}=4.00$, $p=0.047$, $\eta^2=0.02$). Bei Kombination DRD4 Exon III 4/4 vs. 4/7 \times -521C/T C/C vs. C/T vs. T/T zeigten sich signifikante Interaktionseffekte bei HA3 (Shyness with Strangers, $F_{2,185}=3.44$, $p=0.034$, $\eta^2=0.03$), N4 (Soziale Befangenheit, $F_{2,185}=3.08$, $p=0.048$, $\eta^2=0.03$), A2 (Freimütigkeit, $F_{2,185}=4.41$, $p=0.014$, $\eta^2=0.04$) und wiederum bei C1 (3.28, $p=0.040$, $\eta^2=0.03$).

Haplotypanalysen wurden aufgrund des hohen Aufwandes an Rechenzeit nur für Novelty Seeking und seine Subskalen durchgeführt, wobei in Ermangelung einer Software für Haplotypanalysen mit quantitativ verteilten Phänotypen eine Median-Dichotomisierung bezüglich der Skalen erfolgte und alternativ eine Extremgruppenbildung in zwei Gruppen mit Werten außerhalb des $\pm 1SD$ -Bereiches. Auch die Haplotypanalysen erbrachten keine signifikanten Ergebnisse zu einer Rolle gemeinsam auf einem Chromosom vorkommender Varianten beider Polymorphismen bei der Modulation von Novelty Seeking (alle $p>0.05$).

3.3.4 Diskussion

Studie I befasste sich mit zwei zentralen Fragestellungen: (i) Lassen sich die in der Voruntersuchung beobachteten spezifischen Assoziationen mit *approach*-orientierten bzw. Extraversionsnahen Aspekten von Novelty Seeking replizieren? Und sind (ii) Einflüsse des DRD4 -521C/T Polymorphismus auf Novelty Seeking von Relevanz für die Beurteilung der Befunde zur Rolle genetischer Variation in DRD4 bei der Modulation von Novelty Seeking.

Zunächst zur zweiten Frage: In keiner der Analysen ließ sich ein Effekt des DRD4 -521C/T Polymorphismus auf Novelty Seeking oder andere Eigenschaften feststellen, und es ergaben sich auch keine Interaktionen oder Haplotypassoziationen bei gemeinsamer Analyse mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus. Die Wahrscheinlichkeit von Schichtungseffekten durch die Wirkung demografischer Variablen ist, obwohl nicht auszuschließen, in der untersuchten Stichprobe eher gering. Ausgehend von einer Effektgröße von $f=0.5$ in der Originalstudie von Okuyama et al. (2000) hatte Studie I mit einem Umfang von $N=276$ auch eine genügende Teststärke zur Entdeckung eines solchen oder eines geringeren Effektes.

Tabelle 11. DRD4 -521C/T Genotyphäufigkeiten in verschiedenen Studien

Studie	Stichprobengröße, Herkunft	C/C	C/T	T/T
Okuyama et al. (2000)	N=86, Japan	0.33	0.42	0.25
Ronai et al. (2001)	N=109, Ungarn	0.21	0.45	0.34
Ekelund et al. (2001)	N=195, Finnland	0.26	0.31	0.43
Jönsson et al. (2002)	N=368, Schweden	0.15	0.54	0.31
Strobel et al. (2003)	N=115, Deutschland	0.41	0.38	0.21
vorliegende Arbeit	N=276, Deutschland	0.25	0.50	0.25

Zudem liegen weitere Studien vor, in denen ebenfalls keine Assoziation des -521C/T Polymorphismus mit Novelty Seeking gefunden werden konnte (Ekelund, Suhonen, Järvelin, Peltonen & Lichtermann, 2001; Jönsson et al., 2002; Strobel, Spinath, Angleitner, Riemann & Lesch, 2003c). Die Annahme liegt nahe, dass angesichts der kleinen Stichproben bei Okuyama et al. (2000; N=86) und Ronai et al. (2001; N=109) verzerrende Faktoren einen stärkeren Einfluss gehabt haben können und möglicherweise zu falsch positiven bzw. stichprobenspezifischen Resultaten geführt haben. Es sollte allerdings beachtet werden, dass sich hinsichtlich der Genotyp-Verteilung eine erhebliche Variation zwischen Studien zeigt (s. Tabelle 11). Dies kann als eine Ursache für die inkonsistente Befundlage angesehen werden.

Zur Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus ist festzuhalten, dass weder für Novelty Seeking noch für andere Skalen, die verwandte Konstrukte erfassen, eine Assoziation festgestellt werden konnte. Auf Hauptskalenebene ergab sich lediglich für das DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel eine auf dem 5%-Niveau signifikante Assoziation mit NEO Verträglichkeit und TPQ Persistence. Obwohl letztere Assoziation erwartet werden konnte, zeigte sie sich lediglich beim Vergleich von Trägern und Nichtträgern des 7-Repeat-Allels und besitzt damit nur eingeschränkte Aussagekraft. Auf Subskalen- bzw. Facettenebene wurden mehrere Effekte beobachtet; stabile, das heißt über beide Genotyp-Gruppierungen auffindbare Assoziationen fanden sich jedoch lediglich für die NEO Neurotizismus-Facette Feindseligkeit und die Verträglichkeits-Facette Altruismus. Es muss allerdings eingeräumt werden, dass auch diese Effekte bei einer (wie auch immer gearteten) Korrektur für multiple Testung nicht signifikant bleiben. Da sie vor dem Hintergrund der Befundlage nicht erwartet wurden, liegt eine Interpretation dieser Ergebnisse als falsch positive Resultate nahe.⁴

⁴ Zumindest lag diese Einschätzung zum Zeitpunkt der Auswertung und Publikation der Befunde (Strobel et al., 2002) nahe. Interessanterweise berichtet die Gruppe um Ebstein in einer aktuellen Untersuchung (Bachner-Melman et al., in Druck) eine Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Altruismus, erfasst über die Selflessness Scale, die in die gleiche Richtung zeigt wie die hier beobachtete. Trotz dieser im Nachhinein erfreulichen Bestätigung eines der vorliegenden Befunde bleiben Replikationsstudien abzuwarten.

Wie lässt sich diese Diskrepanz zu den Befunden der Voruntersuchung erklären? Ein entscheidender Faktor ist offenbar in der Stichprobenzusammensetzung zu sehen. Obwohl beide Stichproben als aus der Population junger, gesunder Studierender und Angestellter der TU Dresden stammend charakterisiert werden können, bestanden dennoch Unterschiede: Die Stichprobe aus Studie 1 war bei gleichem Altersbereich im Mittel 1.7 Jahre jünger als die Stichprobe aus der Voruntersuchung ($F_{1,410}=16.87$, $p<0.001$), und sie wies einen höheren Frauenanteil auf ($\chi^2=4.06$, $df=1$, $p=0.044$). Dies sollte nach Ebstein und Belmaker (1997; s. 2.3.4) allerdings das Auffinden einer Assoziation eher begünstigen. Auch die Ausprägung in Novelty Seeking lag bei Studie 1 deskriptiv niedriger als bei der Voruntersuchung, signifikante Unterschiede lagen jedoch nur bei NS3 vor ($F_{1,410}=6.54$, $p=0.011$), derjenigen Subskala, bei der sich in der Voruntersuchung die stärksten Effekte gezeigt hatten. Um der Frage der Einflüsse der Stichprobenzusammensetzung explorativ nachzugehen, wurde die SPSS-Datei von Studie 1 nach Geschlecht (männlich>weiblich) und dann nach Teilnehmernummer (= Reihenfolge der Teilnahme) sortiert, und es wurden, beginnend beim ersten Fall, in Schritten von 10 jeweils 136 Teilnehmer ausgewählt. Die 5 Stichproben überlappen daher deutlich. Tabelle 12 zeigt die jeweilige Alters- und Geschlechtszusammensetzung sowie exemplarisch die Resultate einer Varianzanalyse zum Einfluss des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels auf Novelty Seeking Gesamt und NS1. Wie ersichtlich, zeigen sich bei höherem Männeranteil zumindest Tendenzen zu einer Assoziation des Polymorphismus mit Novelty Seeking und NS1, während diese Tendenz mit abnehmendem Männeranteil im Wesentlichen abnimmt bzw. verschwindet. Es ist allerdings festzuhalten, dass eine Assoziationsanalyse bei ausschließlich Männern keine signifikanten Ergebnisse erbringt (alle $p>0.05$), so dass die negativen Befunde von Studie I nicht generell auf den hohen Frauenanteil zurückgeführt werden können.

Tabelle 12. Exploratorische Analyse zur Rolle der Stichprobenzusammensetzung

Auswahl	Fälle	Alter (J.)		Geschlecht (%)	7- vs. 7+ (p)	
		M ± SD	Range		NS	NS1
Voruntersuchung	1-136	23.6 ± 3.9	18-41	65/35	0.001	0.027
Studie I						
1	1-136	23.0 ± 4.8	18-41	48/52	0.074	0.036
2	11-146	22.5 ± 4.2	18-37	55/45	0.094	0.056
3	21-156	22.5 ± 4.3	18-37	62/38	0.197	0.068
4	31-166	22.4 ± 4.3	18-37	70/30	0.291	0.042
5	41-176	22.3 ± 4.4	18-37	77/23	0.286	0.148
alle	1-276	21.9 ± 3.9	18-41	74/24	0.260	0.108

Daher muss festgehalten werden, dass unter Berücksichtigung von Stichprobeneffekten und auch angesichts der Tatsache, dass sich bei nonparametrischen Tests für den Vergleich 7- vs. 7+ eine schwach signifikante Assoziation mit NS1 findet, die Annahme einer Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation von Aspekten von Novelty Seeking zwar nicht abgelehnt werden kann, dass die Ergebnisse von Studie I aber insgesamt keine Hinweise auf bedeutsame Assoziationen genetischer Variation in DRD4 mit Novelty Seeking oder spezifischen Subkonstrukten liefern.

Ein vergleichbares Resultat erbrachte auch eine Studie von Persson et al. (2000). Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Voruntersuchung (Strobel et al., 1999) untersuchten die Autoren, inwieweit Extraversionsnahe Aspekte von Novelty Seeking stärker mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus assoziiert seien als Impulsivitätsorientierte Aspekte des Konstrukts. Auch in der Untersuchung von Persson et al. (2000) konnte keine Assoziation mit relevanten Facetten des NEO-PI-R festgestellt werden.

Vor diesem Hintergrund erhebt sich die Frage, welche Schlüsse aus der Befundlage zur Assoziation genetischer Variation in DRD4 Exon III mit Novelty Seeking als einem Fragebogenmaß der Responsivität gegenüber Neuheit zu ziehen sind. Dieser Frage wird im folgenden Kapitel nachgegangen, in dem die Ergebnisse von Meta-Analysen zusammengefasst und Probleme von Assoziationsstudien sowie Lösungsmöglichkeiten erörtert werden.

4 Genetische Assoziationsstudien: Probleme und Perspektiven

4.1 Meta-Analysen zu DRD4 Exon III und Novelty Seeking

Eine erste Meta-Analyse zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking legten Schinka, Letsch und Crawford (2002) vor. In ihre Analyse gingen 22 Studien ein. Tabelle 13 illustriert die Divergenz der beobachteten Effektgrößen anhand eines Überblicks über diejenigen der von Schinka et al. (2002) einbezogenen Stichproben, die aus gesunden Personen bestanden und die hinsichtlich der Anwesenheit vs. Abwesenheit des 7-Repeat-Allels gruppiert wurden. Wie ersichtlich, wurde Novelty Seeking in der Mehrzahl der Studien mit dem TPQ oder dem TCI erfasst, die Stichprobengrößen schwankten zwischen N=33 und N=453, und die Effektgrößen bewegten sich im Bereich von -0.30 bis 0.62.

Tabelle 13. Studien zu DRD4 Exon III 7- vs. 7+ und Novelty Seeking bei gesunden Personen

Studie	Inventar	Skala	N	Land	d
Ebstein et al. (1996)	TPQ	NS	124	Israel	0.51
Malhotra et al. (1996)	TPQ	NS	193	Finnland	-0.12
Ebstein et al. (1997)	TPQ	NS	94	Israel	0.25
Gelernter et al. (1997)	TPQ	NS	33	USA (eA)	-0.22
	TPQ	NS	39	USA (aA)	-0.30
Jönsson et al. (1997)	KSP	Imp/MA	126	Schweden	0.15
Jönsson et al. (1998)	KSP	Imp/MA	166	Schweden	-0.04
Kühn et al. (1999)	TPQ	NS	190	Deutschland	0.05
Strobel et al. (1999)	TPQ	NS	136	Deutschland	0.62
Benjamin et al. (2000a)	TPQ	NS	455	Israel	-0.07
Gebhardt et al. (2000)	TCI	NS	106	Österreich	-0.26
Jönsson et al. (2002)	TCI	NS	244	Schweden	0.02

Anmerkungen. TPQ = Tridimensional Personality Questionnaire; TCI = Temperament and Character Inventory; KSP = Karolinska Scales of Personality ; NS = Novelty Seeking; Imp = Impulsiveness; MA = Monotony Avoidance; eA = europäischer Abstammung; aA = afrikanischer Abstammung; d = Effektgröße (nach Schinka, et al., 2002)

Ein Vergleich DRD4 Exon III 7- vs. 7+ wurde in insgesamt 21 Stichproben aus 16 Studien berichtet (N=2720). Die mittlere Effektgröße lag anhand der Berechnungen von Schinka et al. (2002) bei $d=0.00$ bei einer Standardabweichung von 0.27 und einem 95%-Konfidenzintervall (CI) von -0.52 bis 0.52. Wenn die beiden Stichproben mit den größten bzw. kleinsten Effektgrößen aus der Analyse entfernt wurden (N=2535), lag die mittlere Effektgröße sogar bei $d=-0.02$ (SD=0.20, 95%-CI: -0.42-0.38). Wurden nur Stichproben gesunder Personen in die Berechnungen einbezogen (12 Stichproben aus 11 Studien, N=1905; s. Tabelle 13), ergab sich eine mittlere Effektgröße von $d=0.04$ (SD=0.24, 95%-CI: -0.42-0.51). Eine etwas höhere mittlere Effektgröße von $d=0.08$ (SD=0.30) ergab sich, wenn nur diejenigen sechs Stichproben aus sechs Studien (N=1107) einbezogen wurden, die aus jungen Erwachsenen (jünger als 35 J.) bestanden. Doch auch in diesem Fall umschloss das 95%-CI den Wert 0 (-0.53-0.52) und muss damit als nicht bedeutsam angesehen werden. Ein wichtiger Befund der Analyse von Schinka et al. (2002) ist zudem darin zu sehen, dass bei einem Test auf Homogenität der d-Werte in der Gesamtstichprobe ein signifikantes Resultat erzielt wurde ($Q=980$, $df=21$, $p<0.001$). Dies deutet auf die Wirkung von Moderatorvariablen hin.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Meta-Analyse von Kluger, Siegfried und Ebstein (2003). Die Arbeit basierte auf 20 Studien (N=3907) zur Assoziation zwischen dem 7-Repeat-Allel bzw. „langen“ Allelen (≥ 5 Repeat-Sequenzen) und Novelty Seeking, erfasst mit dem TPQ. Die mittlere Größe des Effektes des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking wurde mittels zweier meta-analytischer Methoden bestimmt, die jedoch vergleichbare Ergebnisse erbrachten ($d=0.05$, 95%-CI: -0.02-0.11 bzw. $d=0.06$, 95%-CI: -0.05-0.16). Auch Kluger et al. (2003) beobachteten eine signifikante Heterogenität der d-Werte ($Q=64.0$, $p<0.001$), konnten aber anhand der verfügbaren Information zu den Studien keine signifikanten Moderatorvariablen identifizieren (mit Ausnahme eines Trends hinsichtlich höherer Effektgrößen bei jüngeren Stichproben).

Die Hauptergebnisse von Schinka et al. (2002) und Kluger et al. (2003) – Nulleffekte des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking bei wahrscheinlicher Wirkung von Moderatorvariablen – werden im Wesentlichen auch von einer dritten Meta-Analyse von Munafò et al. (2003) unterstützt. Offen bleibt hingegen die Natur derartiger Moderatorvariablen. Hinweise darauf soll die folgende Erörterung von Problemen von Assoziationsstudien im Allgemeinen und ihre Bedeutung für eine potenzielle Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit der Responsivität gegenüber Neuheit liefern.

4.2 Probleme von Assoziationsstudien und Lösungsmöglichkeiten

4.2.1 Stichprobengröße und -zusammensetzung

Der Stichprobengröße kommt in Assoziationsstudien angesichts der zu erwartenden geringen Effekte genetischer Polymorphismen auf Merkmalsunterschiede eine entscheidende Bedeutung zu. Idealerweise sollten mehrere Hundert Probanden untersucht werden, besonders dann, wenn Interaktionen zweier oder mehrerer Polymorphismen geprüft werden sollen. Hier muss berücksichtigt werden, dass bei vielen Polymorphismen bestimmte Allelvarianten bzw. Genotypen mit nur geringer Häufigkeit vorkommen. So besteht bei zwei Polymorphismen mit Genotyp-Häufigkeiten von 30, 50 und 20% die Gruppe derjenigen Personen, die beide selteneren Genotypen aufweisen, auch bei einer vergleichsweise großen Stichprobe von $N=300$ aus nur zwölf Personen. Dadurch sinkt nicht nur die Teststärke. Verzerrende Faktoren innerhalb der Stichprobe können so auch stärker wirksam werden.

Daher ist auch auf die Zusammensetzung der Stichprobe zu achten. Der Aspekt potenzieller Schichtungseffekte (auch *population stratification*) wurde bereits angesprochen. Damit wird der Umstand der Häufung eines Genotyps in einer Teilstichprobe mit einer bestimmten phänotypischen Ausprägung bezeichnet, ohne dass Genotyp und Phänotyp in einem systematischen Zusammenhang stehen (s. Hamer & Sirota, 2000). So ist es möglich, dass eine höhere oder niedrigere Merkmalsausprägung in einer durch bestimmte Allel-Gruppierungen definierten Teilgruppe infolge anderer als der Einflüsse des Polymorphismus zustande kommt, etwa weil die Teilstichprobe aufgrund ihres ethnischen Hintergrundes eine andere Allelhäufigkeit als die übrigen Teilstichproben aufweist. So kommt das DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel etwa in südostasiatischen Stichproben praktisch nicht vor, in südamerikanischen Populationen ist es hingegen das häufigste Allel (Chang, Kidd, Livak, Pakstis & Kidd, 1996). Auch wenn kaum sichergestellt werden kann, dass sich die untersuchten Personen nur in dem interessierenden Polymorphismus und der in Frage stehenden Eigenschaft unterscheiden, kann die Wirkung von Stratifikationseinflüssen durch eine geeignete Auswahl zu untersuchender Personen minimiert werden.

Es wurden hierzu verschiedene Lösungsmöglichkeiten vorgeschlagen, die in der Mehrzahl die Verwendung von Familienstichproben betreffen (s. z.B. Berrettini, 1997; Hamer & Sirota, 2000). Unter diesen Familiendesigns ist eine der ökonomischeren Methoden die Untersuchung von Geschwisterpaaren. Es existieren unterschiedliche Ansätze zur statistischen

Behandlung der Geschwisterstichproben (z.B. Boehnke & Langefeld, 1998; Allison, Heo, Kaplan & Martin, 1999). Gemeinsam ist den meisten der Ansätze der Gedanke der Diskordanz von Geschwistern hinsichtlich ihrer Phänotypen oder ihrer Genotypen. So sind die genetischen und Umwelteinflüsse bei zweieiigen Zwillingen ähnlich, ein Teil der zweieiigen Zwillinge weist jedoch bezüglich des interessierenden Polymorphismus unterschiedliche Varianten auf. Unterscheiden sich Zwillinge mit der einen Variante in ihrer Merkmalsausprägung von denen mit der anderen Variante, ist dies ein starker Hinweis darauf, dass der interessierende Polymorphismus einen Einfluss auf die Merkmalsausprägung hat und die Unterschiede nicht durch andere Einflussfaktoren zustande gekommen sind. Die Untersuchung von Familienstichproben bedeutet jedoch einen hohen Aufwand, da stets nur ein Teil der untersuchten Personen in die Analysen eingeht. Auch deshalb werden in Assoziationsstudien meist Stichproben nichtverwandter Personen verwendet. Diese sollten dann aber homogen hinsichtlich demografischer Variablen gestaltet werden, vor allem hinsichtlich Alter, Geschlecht und Bildungsstand.

Zu kleine Stichproben dürften bei den meisten der bisherigen Studien zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus und Novelty Seeking nicht ausschlaggebend für die Nichtreplikation des von Ebstein et al. (1996) auf der Basis von 124 Personen berichteten Effektes gewesen sein. Inwieweit in einigen der Studien Schichtungseffekte wirksam waren, lässt sich hingegen schwer abschätzen. Ebstein et al. (1996) beobachteten keine Effekte der Ethnizität, des Alters oder Geschlechtes, was jedoch Schichtungseffekte anderer Art nicht ausschließt. Jedoch zeigen auch Familienstudien wie die von Benjamin et al. (1996) oder Pogue-Geile et al. (1998), die jeweils etwa 300 Personen untersuchten, kein eindeutiges Bild, da erstere Studie eine Assoziation fand, letztere hingegen nicht. Beide Studien untersuchten außerdem Stichproben vergleichsweise junger Personen. Daher ist auch die von Ebstein und Belmaker (1997) angestellte Vermutung, dass sich eine Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking vor allem in jungen Stichproben mit großer Streubreite in Novelty Seeking finden ließe – und die Ergebnisse der Meta-Analyse von Schinka et al. (2002) stützen diese Annahme zumindest in der Tendenz – bei der Suche nach Richtlinien zur homogenen Stichprobengestaltung nur begrenzt hilfreich ist. Anhand des Vergleichs der relativ ähnlichen Stichproben aus Voruntersuchung und Studie I (s. 3.3.4) wird zudem deutlich, dass auch beim Versuch der Homogenisierung von Stichproben bereits geringe Abweichungen in der Alters- oder Geschlechtszusammensetzung einen

Einfluss auf das Auffinden einer Assoziation haben können. Daher ist festzuhalten, dass Einflüsse der Stichprobenzusammensetzung zwar von Belang für das Auffinden einer Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking zu sein scheinen, dass die Natur demografischer Moderatorvariablen aber nach wie vor unbekannt ist.

4.2.2 Erfassung der Traitausprägung und der Endophänotyp-Ansatz

Heterogenität bei den Studien zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking liegt auch hinsichtlich der Erfassung der Traitausprägung vor. Zwar wurden meist TPQ oder TCI verwendet, in einigen Studien wurden jedoch andere Verfahren wie NEO-PI-R oder KSP eingesetzt. Trotz inhaltlicher Überlappung zwischen Novelty Seeking auf der einen und NEO Extraversion und Gewissenhaftigkeit oder KSP Impulsiveness und Monotony Avoidance auf der anderen Seite können diese Skalen nicht als austauschbar aufgefasst werden. Dies spiegelt sich etwa in den Korrelationen von Novelty Seeking mit NEO Extraversion von um .30 bzw. mit Gewissenhaftigkeit um .60 wider (s. 2.2.4). Zwar lässt sich argumentieren, dass das NEO-PI-R bessere psychometrische Eigenschaften und insbesondere eine höhere interne Konsistenz der Skalen aufweist als das TPQ (vgl. 3.3.2 für NEO-PI-R und 2.2.1 für TPQ). Dennoch können Untersuchungen, die andere als die ursprünglichen verwendeten Inventare zur Erfassung der Traitausprägung einsetzen, nicht als direkte Replikationen aufgefasst werden. Die Ergebnisse von Kluger et al. (2003) zeigen jedoch, dass auch bei ausschließlicher Betrachtung von Studien, die das TPQ verwendeten, eine Meta-Analyse Nulleffekte erbringt.

Daher verdient der Aspekt der gegebenenfalls unzureichenden Reliabilität und auch Validität der Erfassung der Traitausprägung nähere Betrachtung. Bei einer auf Basis von 441 US-amerikanischen Erwachsenen ermittelten Retest-Reliabilität über sechs Monate von .76 (Cloninger et al., 1991) liegt das 95%-CI für den wahren Wert nach Huber (1973) etwa bei Testwert ± 4.8 . Eine solche Streuung beeinträchtigt die Aussagekraft der Messwerte beträchtlich. Zudem ist nochmals darauf zu verweisen, dass Novelty Seeking ein heterogenes Konstrukt darstellt, das verschiedene Aspekte explorations- und belohnungsbezogener wie auch impulsiver Verhaltenstendenzen umfasst. Dem kann zwar durch Analyse subskalenspezifischer Assoziationen begegnet werden, wie sie hier vorgenommen wurde. Die Güte der Subskalen ist allerdings noch weniger befriedigend als die der Gesamtskala. Nicht zuletzt muss die Anfälligkeit von Selbstberichten gegen Verzerrungen berücksichtigt werden.

Ein Ausweg besteht in der zusätzlichen oder auch alternativen Analyse sogenannter Endophänotypen (Gottesman & Gould, 2003). Unter Endophänotypen versteht man im Vergleich zu „offenen“ Phänotypen, wie sie die relativ breit gefassten und mittels Selbsteinschätzung in Fragebögen gemessenen Persönlichkeitseigenschaften darstellen, enger definierte, basalere und sozusagen „Biologie-nähere“ Merkmale, die etwa über Reaktionszeiten oder mit psychophysiologischen und bildgebenden Verfahren erhoben werden können.

Erste Untersuchungen, die einem Endophänotypen-Ansatz folgen, liegen von Hariri et al. (2002) und von Egan et al. (2001) vor. Hariri et al. (2002) untersuchten den Einfluss eines Polymorphismus des Serotonin-Transporter-Gens auf die durch furchtassoziierte Bilder vermittelte Aktivierung der Amygdala. Dieser Polymorphismus liegt in der regulatorischen Region des Serotonin-Transporter-Gens und besteht in einer Sequenz von 44 bp, die bei etwa 40% der untersuchten Personen fehlt. Diese kurze Variante oder s-Allel der sogenannten *serotonin (5-HT) transporter-linked polymorphic region* (5-HTTLPR) bewirkt über eine Reduktion der Effizienz der Gentranskription eine eingeschränkte Funktion von Serotonin-Transportern und damit eine verringerte Serotonin-Wiederaufnahme (Lesch et al., 1996). Lesch et al. (1996) beobachteten bei Personen mit dem 5-HTTLPR s-Allel erhöhte Werte in NEO Neurotizismus und geschätztem Harm Avoidance. Wenngleich Meta-Analysen insgesamt durchaus für einen Einfluss von 5-HTTLPR auf Neurotizismus sprechen, liegt auch zu dieser Assoziation eine Reihe von Negativbefunden vor (Munafò et al., 2003; Sen, Burmeister & Ghosh, 2004). Hariri et al. (2001) vermuteten, dass die physiologische Antwort der Amygdala während der Verarbeitung furchtassoziiierter Bilder mit höherer Objektivität messbar sei als die subjektive Einschätzung hinsichtlich der Ausprägung in Neurotizismus und dass potenzielle Effekte von 5-HTTLPR auf der Ebene der mittels funktionellen Resonanzimaging (fMRI) erfassten Amygdala-Aktivierung entsprechend deutlicher sichtbar sein sollten als auf der Ebene von Selbsteinschätzungen in Fragebögen. Tatsächlich zeigten Personen mit dem 5-HTTLPR s-Allel eine stärkere Aktivierung der Amygdala in Antwort auf furchtassoziierte Bilder als Personen ohne s-Allel. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss von 5-HTTLPR auf Neurotizismus unter anderem durch genetisch vermittelte Veränderungen der Informationsverarbeitung in der Amygdala erklärt werden kann.

Egan et al. (2001) untersuchten die Rolle eines Polymorphismus des COMT-Gens bei der Vermittlung exekutiver kognitiver Funktionen. Bei dem Polymorphismus handelt es sich um eine Basensubstitution, durch die es an Aminosäure-Position 158 des COMT-Enzyms

zu einem Austausch der Aminosäure Valin (val) durch Methionin (met) kommt. Dies beeinflusst die Aktivität des Enzyms, wobei die val/val-Variante zu einer hohen, die val/met-Variante zu einer mittleren und die met/met-Variante zu einer niedrigen COMT-Aktivität und damit zu niedrigerem Dopamin-Abbau führt (Lachman et al., 1996). Egan et al. (2001) gingen im Rahmen ihrer Argumentation zur potenziellen Rolle des COMT-Polymorphismus bei der Modulation kognitiver Funktionen davon aus, dass dem COMT-Enzym eine besondere Bedeutung bei der Beendigung der dopaminergen Transmitterwirkung vor allem im präfrontalen Kortex zukomme, der eine vergleichsweise geringe Dichte von Dopamin-Transportern aufweist (s. 2.1.3, Exkurs 2). Entsprechend sollte genetische Variation der COMT-Aktivität einen Einfluss auf kognitive Funktionen ausüben, die eine effiziente Informationsverarbeitung innerhalb des präfrontalen Kortex voraussetzen. Die verwendeten Aufgaben waren der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) und die *n-back working memory* Aufgabe. Egan et al. (2001) zeigten, dass Personen mit dem COMT met/met Genotyp, der mit niedrigem Dopamin-Abbau assoziiert ist, signifikant weniger Perseverationsfehler im WCST machten und in der *2-back working memory* Aufgabe bei gleicher Bearbeitungsleistung wie andere COMT-Genotyp-Gruppen bei einer fMRI-Messung eine geringere Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli und mithin eine effizientere Informationsverarbeitung aufwiesen. Diese Befunde konnten seither mehrfach repliziert werden (u.a. Malhotra et al., 2002; s. aber Dreisbach et al., in Druck).

Bisher liegen keine Studien vor, die Effekte des DRD4 Exon III Polymorphismus vor dem Hintergrund des Endophänotypen-Ansatzes untersuchten. Anhand der beiden beschriebenen Studien wird aber deutlich, wie bei der Identifikation von für Assoziationsstudien relevanten Endophänotypen vorgegangen werden kann. Zum einen kann von beobachteten oder sich theoriegemäß ergebenden Zusammenhängen zwischen psychometrischen Traits und bestimmten biopsychologischen Maßen ausgegangen werden. Ein Endophänotyp von Novelty Seeking könnte etwa Parameter der verhaltensmäßigen oder kortikalen Responsivität gegenüber Neuheit betreffen. Zum anderen können auch Angaben zur funktionellen Relevanz des Gens bzw. seiner Variation sowie zur Lokalisation des Genprodukts verwendet werden, um relevante Endophänotypen zu bestimmen. Hinsichtlich des DRD4 Exon III Polymorphismus ist zu fragen, in welchen Hirnarealen D4-Rezeptoren mit hoher Dichte vorkommen und welche Effekte die (Dys-)Funktion von D4-Rezeptoren bzw. genetische Variation in DRD4 Exon III hat. Darauf soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

4.2.3 Funktionalität genetischer Polymorphismen

Die Wahrscheinlichkeit von Zufallsbefunden in Assoziationsstudien kann wesentlich dadurch verringert werden, dass Polymorphismen untersucht werden, die (i) anhand neurowissenschaftlicher oder klinischer Befunde sinnvoll mit dem fraglichen Merkmal bzw. zugrunde liegenden biologischen Systemen in Zusammenhang stehen und (ii) funktionelle Relevanz besitzen, also eine Auswirkung auf das jeweilige Genprodukt haben. Diese Punkte wurden bereits angesprochen, und es wurde gezeigt, dass der DRD4 Exon III Polymorphismus durchaus als sinnvoller Kandidaten-Polymorphismus für Novelty Seeking angesehen werden kann (s. 2.3). Dennoch bedarf die Lokalisation und funktionelle Relevanz des Polymorphismus im Hinblick auf die Beurteilung bisheriger Befunde und die Ableitung von Annahmen zu relevanten Endophänotypen einer eingehenderen Analyse.

Lokalisation von D4-Rezeptoren

Expressionsstudien zeigen, dass DRD4 mRNA mit der höchsten Häufigkeit in der Retina vorkommt, gefolgt vom präfrontalen Kortex und anteriorem Gyrus cinguli, dem Hippocampus, der Amygdala und dem Hypothalamus (Oak, Oldenhof & Van Tol, 2000). Dabei scheint DRD4 mRNA im präfrontalen Kortex in vergleichbarer Häufigkeit vorkommt wie DRD1 und DRD2 mRNA (Meador-Woodruff et al., 1996). Immunohistochemische Analysen unter Einsatz D4-Rezeptor-spezifischer Antisera bestätigten im Wesentlichen diese Befunde (Oak et al., 2000) und konkretisierten sie dahingehend, dass D4-Rezeptoren neben ihrer Lokalisation im präfrontalen Kortex mit besonderer Häufung auch im anterioren Gyrus cinguli feststellbar sind und sich darüber hinaus im Nucleus accumbens und im dorsalen Striatum nachweisen lassen und generell sowohl an Pyramidenzellen wie auch an GABAergen Interneuronen vorkommen (Wedzony, Chocyk, Mackowiak, Fijal & Czyrak, 2000). Auch in thalamischen Kernen, im Pallidum und in der Substantia nigra finden sich offenbar an GABAergen Neuronen lokalisierte D4-Rezeptoren (Mrzljak et al., 1996).

Funktionalität von D4-Rezeptoren

Entsprechend konnte in funktionellen Studien gezeigt werden, dass eine Aktivierung von D4-Rezeptoren zu reduzierter GABAerger Neurotransmission im präfrontalen Kortex führt (Wang, Zhong & Yan, 2002), während eine GABA-Reduktion in DRD4-Knockout-Mäusen nicht feststellbar ist (untersucht wurde das Pallidum, Shin et al., 2003). Es liegen zwar auch Befunde vor, dass D4-Knockout-Mäuse eine reduzierte Hemmung *glutamaterger* Neurone

im präfrontalen Kortex aufweisen (Rubinstein et al., 2001); in derselben Studie wurde allerdings beobachtet, dass diese Mäuse eine erhöhte Anfälligkeit für die konvulsiven Effekte des GABA-A-Blockers Bicucullin zeigen. Weitere Hinweise auf eine Modulation glutamaterger Neurone durch D4-Rezeptoren finden sich aber bei Price und Pittman (2000).

Somit modulieren D4-Rezeptoren die Erregbarkeit von Neuronen innerhalb entscheidender Strukturen des unter 2.1. beschriebenen kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes (und besonders im präfrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli). Sie scheinen dort sowohl direkte wie auch indirekte phasisch inhibitorische Einflüsse auf die jeweiligen Zielneuronen auszuüben, wobei die direkten Effekte durch D4-Rezeptoren an Pyramidenzellen und die indirekten Effekte durch D4-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen vermittelt werden (Goldman-Racik, 1996; Wedzony et al., 2000). Da D4-Rezeptoren offenbar eine Hemmung sowohl glutamaterger wie auch GABAerger Neurotransmission bewirken und letzteres in einer erhöhten Erregbarkeit der Zielneurone der GABAergen Neurone resultiert, ist zu fragen, welchen Nettoeffekt die direkten hemmenden und indirekten erregenden Effekte von D4-Rezeptor-Aktivierung hat und welche Rolle D4-Rezeptoren gegebenenfalls bei der Modulation zentraler Funktionen des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes wie der Vermittlung der Responsivität gegenüber Neuheit haben.

Ausgehend von der Studie von Rubinstein et al. (2001) scheint der Nettoeffekt D4-Rezeptor-vermittelter Wirkungen *hemmender* Natur zu sein. Die Autoren beobachteten bei DRD4-Knockout-Mäusen eine kortikale Hypererregbarkeit. Es ist daher davon auszugehen, dass intakte D4-Rezeptor-Funktion einen dämpfenden Effekt auf die kortikale Erregbarkeit ausübt. Dass sich eine Dysfunktion von D4-Rezeptoren auch auf die Responsivität gegenüber Neuheit auswirkt, belegten Dulawa et al. (1999). In ihrer Studie zeigten DRD4-Knockout-Mäuse wie bereits erwähnt (s. 3.3.1) eine veränderte Responsivität gegenüber Neuheit in einem *open field* oder einem *novel objects* Test. Diese Veränderung bestand allerdings in einer *Reduktion* neuheitsbezogenen Explorationsverhaltens.

Letzteres Ergebnis lässt sich nicht unmittelbar in Einklang bringen mit dem Befund, dass bei *in vitro* Studien zur Funktionalität des DRD4 Exon III Polymorphismus D4.7-Rezeptoren verglichen mit D4.2- und D4.4-Rezeptoren eine etwa um die Hälfte geringere Potenz zur Hemmung von Adenylatcyclase und damit der Produktion von cAMP aufwiesen (Ashgari et al., 1995). Sofern das mithin weniger effizient hemmende DRD4 Exon III 7-

Repeat-Allel tatsächlich mit erhöhtem Novelty Seeking als einem Maß der Responsivität gegenüber Neuheit assoziiert ist, sollte ein vollständiges Fehlen von D4-Rezeptoren eher einer *Erhöhung* neuheitsbezogenen Explorationsverhaltens resultieren. Zwei Punkte müssen bei einer solchen Interpretation jedoch beachtet werden. Zum einen können die Befunde aus *in vitro* Studien zu veränderten pharmakologischen Effekten bei verschiedenen D4-Rezeptor-Isoformen in Zelllinien, die D4-Rezeptoren exprimieren, nicht ohne weiteres mit *in vivo* Effekten bei vollständigem Fehlen von D4-Rezeptoren gleichgesetzt werden. Zum anderen besteht das Problem der Übertragbarkeit von tierexperimentellen Befunden zu Veränderungen in beobachtetem Verhalten in artifiziellen Situationen auf quasiexperimentelle Befunde im Humanbereich zu Selbstberichten über Verhaltenstendenzen in Alltagssituationen. Zudem muss ein dritter Aspekt berücksichtigt werden: die Unterschiede in der cAMP-Hemmung, die bei D4-Rezeptor-Isoformen festgestellt wurden, sind vergleichsweise gering. Möglicherweise beeinflusst der DRD4 Exon III Polymorphismus die Funktion von D4-Rezeptoren zusätzlich oder gegebenenfalls stärker über andere Mechanismen (s. z.B. Oldenhof et al., 1998).

Im Zusammenhang mit funktionellen Unterschieden verschiedener DRD4 Exon III Repeat-Varianten ist auch von Belang, dass zwar D4.7-Rezeptoren eine geringere cAMP-Hemmung bewirken als D4.2- und D4.4-Rezeptoren (Ashgari et al., 1995), dass aber die längste D4-Rezeptor-Isoform D4.10 eine zwei- bis dreifach höhere Potenz zur Hemmung von cAMP aufwies als die kürzeste, D4.2 (Jovanovic, Guan & Van Tol, 1999). Eine Gruppierung in kurze (2-5 Repeats) und lange Varianten (6-9 Repeats) des DRD4 Exon III Polymorphismus, wie sie in einigen der Studien zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking vorgenommen wurde, ist daher problematisch und sollte unterbleiben. Gleichmaßen könnte auch eine Einteilung der Stichproben hinsichtlich der Abwesenheit vs. Anwesenheit des 7-Repeat-Allels zu Verzerrungen führen, da bisher nicht bekannt ist, ob sich die Funktion von D4-Rezeptoren etwa bei 2/7-Genotyp von der bei 7/7-Genotyp unterscheidet. Auf Basis der Befundlage erscheint eine Einteilung hinsichtlich der beiden häufigsten Genotypen des Polymorphismus, 4/4- und 4/7-Genotyp, am wenigsten problematisch, wenngleich ein solches Vorgehen zu einem Ausschluss eines Teils der untersuchten Personen führt, die die betreffenden Genotypen nicht aufweisen.

4.2.4 Interaktionseffekte

Ein letzter kritischer Punkt bei Assoziationsstudien betrifft den Umstand, dass ein einzelner genetischer Polymorphismus lediglich einen unter vielen Einflussfaktoren darstellt und auch weder notwendig noch hinreichend für das Zustandekommen einer bestimmten Merkmalsausprägung ist (s. 2.3); diskrepante Befunde in Assoziationsstudien sind vor diesem Hintergrund nicht unwahrscheinlich oder gar zu erwarten (s. u.a. Comings, 1998). Aus diesem Grund wird zunehmend dazu übergegangen, das Zusammenspiel molekulargenetischer Effekte miteinander (Epistase) und mit weiteren endogenen Einflussfaktoren und Umwelteinflüssen zu betrachten. Zum einen kann ein Polymorphismus in Abhängigkeit von der Wirkung anderer Polymorphismen und weiterer endogener Faktoren unterschiedliche Effekte haben. Zum anderen ist es möglich, dass ein Polymorphismus in bestimmten Umwelten andere Wirkungen entfaltet als in anderen oder aber Umwelteinflüsse auf Verhaltensunterschiede je nach genetischem Hintergrund unterschiedlich wirksam sind.

Beispiele für die Bedeutung der Interaktion von genetischen und Umweltfaktoren bei der Vermittlung individueller Unterschiede liefern Befunde von Caspi et al. (2002; 2003) und Eley et al. (2004). Caspi et al. (2002) beobachteten, dass ein Polymorphismus des Gens für MAO-A zwar keinen signifikanten Effekt auf die Ausprägung antisozialer Verhaltenstendenzen hatte, dass aber unter denjenigen Personen, die in der Kindheit Misshandlungen erfahren hatten, diejenigen mit einer bestimmten Variante des Polymorphismus besonders starke antisoziale Tendenzen zeigten. In den Untersuchungen von Caspi et al. (2003) und Eley et al. (2004) konnte gezeigt werden, dass der Einfluss belastender Lebensereignisse auf die Entwicklung einer Depression durch das 5-HTTLPR s-Allel moderiert wird.

Bezüglich des DRD4 Exon III Polymorphismus bzw. Novelty Seeking liegen bislang keine Untersuchungen zu Gen-Umwelt-Interaktionen vor. Anhand von tierexperimentellen Befunden kann vermutet werden, dass sogenanntes *environmental enrichment* eine wichtige Rolle bei der Ausprägung der Responsivität gegenüber Neuheit spielt (Bardo et al., 1996). Zudem deuten Ergebnisse von Richter, Eisemann und Richter (2000) auf (allerdings schwache) Korrelationen des mittels der EMBU-Skalen (Perris et al., 1980) retrospektiv eingeschätzten Erziehungsstils der Eltern mit Novelty Seeking im Erwachsenenalter hin. Die Operationalisierung bedeutsamer Entwicklungsfaktoren auf Novelty Seeking ist jedoch insgesamt noch wenig fortgeschritten.

Ein Beispiel für epistatische Effekte lieferte im Zusammenhang der Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking eine Studie von Benjamin et al. (2000a). Die Autoren wiesen darauf hin, dass die Nichtreplikation von Haupteffekten genetischer Polymorphismen auf Persönlichkeitsunterschiede zum Teil auf die Wirkung weiterer, in den betreffenden Analysen nicht berücksichtigter Polymorphismen zurückführbar sein kann. Daher wurden in einer Stichprobe von 455 Personen Interaktionseffekte dreier Polymorphismen – DRD4 Exon III, 5-HTTLPR und COMT – geprüft. Das Hauptergebnis dieser Analyse war, dass nur bei Personen ohne das 5-HTTLPR s-Allel und mit dem COMT val/val-Genotyp signifikant höhere Werte in Novelty Seeking bei Trägern des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel beobachtbar waren.

Dieser Befund deutet darauf hin, dass durch Einbezug mehrerer Polymorphismen in Assoziationsstudien ein besseres Verständnis der Bedeutung eines bestimmten Polymorphismus bei der Modulation individueller Unterschiede gewonnen werden kann. Dieses Vorgehen ermöglicht es zudem, das Problem der *population stratification* zu berücksichtigen: Je komplexer das Muster an Interaktionen wird, das durch eine sinnvolle Wirkung genetischer Polymorphismen erklärt werden kann, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Effekt auf einfache Stratifikationseinflüsse zurückzuführen ist. Zugleich sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine solche komplexe Interaktion bei einer Replikation findet, sofern sie ursprünglich durch Zufalls- bzw. Fehlereinflüsse zustande kam.

4.3 Fazit und Konsequenzen

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Aussagekraft von Assoziationsstudien dann am größten ist, wenn funktionelle Polymorphismen, die theoretisch und empirisch sinnvoll mit dem in Frage stehenden Trait in Verbindung gebracht werden können, auf der Basis großer Stichproben idealerweise verwandter Personen unter Verwendung reliabler, valider und objektiver Traitmaße auf mehreren Erfassungsebenen im Hinblick auf ihre verhaltensmäßigen Effekte überprüft werden. Insbesondere scheint es zielführend, genetische Effekte in ihrem Zusammenspiel miteinander und mit weiteren endogenen und exogenen Einflussfaktoren zu betrachten, wobei die stärksten Effekte bei im Vergleich zu Persönlichkeitseigenschaften enger definierten, basaleren Maßen aus psychophysiologischen und bildgebenden Verfahren sowie aus kognitiven Aufgaben zu erwarten sind.

Bezüglich der Heterogenität in den Befunden und im methodischen Vorgehen bei Studien zur Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking lassen sich einzelne Aspekte identifizieren, die in bisherigen Untersuchungen zu Verzerrungen geführt haben könnten. Diese betreffen vor allem die ungleiche Stichprobenzusammensetzung und die mangelnde Kontrolle von Schichtungseffekten durch Familiendesigns, aber auch die unterschiedliche und gegebenenfalls unreliable Erfassung der Traitausprägung. Darüber hinaus können trotz der offenbaren funktionellen Relevanz von D4-Rezeptoren für die Untersuchung der Responsivität gegenüber Neuheit unangemessene DRD4 Exon III Genotyp-Gruppierungen zu den Inkonsistenzen in der Befundlage beigetragen haben.

Die Konsequenzen, die sich aus den dargestellten Aspekten für die Fortführung des Forschungsprojektes ergaben, betrafen folgende Punkte: Eine Untersuchung von Familienstichproben erwies sich als kurzfristig nicht realisierbar, weshalb weiterhin auf der Basis des Ansatzes der möglichst homogenen Stichprobengestaltung und anschließender Replikation vorgegangen werden musste. Die Möglichkeiten unserer Arbeitsgruppe erlaubten es aber, Interaktionseffekte des DRD4 Exon III Polymorphismus mit weiteren Polymorphismen zu prüfen. Darüber hinaus bot es sich vor dem Hintergrund der Erfahrungen der Arbeitsgruppe in der EEG-Forschung an, zusätzlich zur Erfassung der Responsivität gegenüber Neuheit auf Fragebogenebene eine dem Endophänotypen-Ansatz folgende psychophysiologische Erfassungsebene unter Einsatz eines geeigneten Paradigmas in eine weitere Untersuchung einzubeziehen. Dabei sollten weitere endogene Einflussfaktoren ebenso berücksichtigt werden wie eine funktionell sinnvolle DRD4 Exon III Genotyp-Gruppierung. Die entsprechenden Untersuchungen bilden den Inhalt des folgenden Kapitels.

5 Interaktive Effekte genetischer Variation dopaminerger Neurotransmission auf die Responsivität gegenüber Neuheit

5.1 Fragestellungen

Während im ersten Teil des Forschungsprojektes (Kapitel 3) versucht wurde, durch eine strikte Umsetzung *methodischer* Empfehlungen für die Gestaltung von Assoziationsstudien zur Aufklärung der Rolle genetischer Variation in DRD4 bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit beizutragen, fokussierte der in diesem Kapitel dargestellte zweite Teil des Forschungsprojektes auf die Umsetzung *konzeptioneller* Weiterentwicklungen im Bereich der Molekulargenetik individueller Unterschiede. Wie bereits im vorausgehenden Abschnitt angesprochen, standen dabei zwei Gesichtspunkte im Vordergrund: zum einen die Berücksichtigung von interaktiven Effekten genetischer Polymorphismen und zum anderen der Einbezug einer endophänotypischen Perspektive.

In Studie II sollte ausgehend von den Befunden von Benjamin et al. (2000a) zunächst potenziellen Interaktionseffekten des DRD4 Exon III Polymorphismus mit anderen Polymorphismen nachgegangen werden. Damit sollte geklärt werden, inwieweit der Effekt des DRD4 Exon III Polymorphismus von der Wirkung von Variation in weiteren Monoamin-relevanten Genen abhängig ist. In Studie III wurde das Ziel verfolgt, einen Endophänotyp von Novelty Seeking zu identifizieren und im Hinblick auf eine Assoziation mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus zu untersuchen. Dabei lag der Fokus auf elektrokortikalen Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit. Zudem sollte in Studie III die Wirkung weiterer endogener Faktoren auf die Responsivität gegenüber Neuheit berücksichtigt werden,

weshalb zusätzlich ein praktikabel erfassbarer Indikator der dopaminergen Aktivität im Mittelpunkt des Interesses stand. Mit Studie III sollte damit untersucht werden, inwieweit sich bei Analyse von im Vergleich zu Selbsteinschätzungen auf Traitdimensionen enger definierten biopsychologischen Maßen und unter Einbezug weiterer modulierender Faktoren Resultate erzielen lassen, die helfen können, die Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit einer Klärung näher zu bringen.

5.2 Studie II: Interaktionen genetischer Polymorphismen⁵

5.2.1 Ausgangspunkt

Die Studie von Benjamin et al. (2000a) war eine der ersten, in der Interaktionseffekte genetischer Polymorphismen auf individuelle Unterschiede im Temperamentsbereich aufgezeigt wurden. Benjamin et al. (2000a) beobachteten in einer Stichprobe von 455 teils verwandten Personen verschiedene epistatische Effekte auf Novelty Seeking (5-HTTLPR \times DRD4 Exon III: $p=0.003$; 5-HTTLPR \times COMT: $p=0.03$). Das bereits angesprochene Hauptergebnis war jedoch, dass sich zwischen Trägern und Nichtträgern des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels nur unter denjenigen Personen Unterschiede in Novelty Seeking ergaben, die den mit effizienter Serotonin-Transporter-Funktion assoziierten 5-HTTLPR l/l Genotyp und den zu hohem Dopamin-Abbau führenden COMT val/val Genotyp aufwiesen ($p=0.05$). Zudem zeigte sich innerhalb der Teilstichprobe verwandter Personen, dass diejenigen Geschwister, die identische Genotypen für alle drei Polymorphismen aufwiesen, signifikant korrelierte Novelty Seeking Werte aufwiesen (Intraklassenkorrelation .39, $p=0.008$, $N=49$). Bei Geschwistern, die nur hinsichtlich eines der drei Genotypen diskordant waren, keine signifikanten Korrelationen (Intraklassenkorrelation .18, $p=0.09$, $N=110$).

Die Ergebnisse von Benjamin et al. (2000a) lagen zwar zum Zeitpunkt der Auswertungen im Rahmen von Studie I bereits vor, fanden aber zunächst keine Berücksichtigung im Rahmen des hier dargestellten Forschungsprojektes, vor allem wegen der im Vergleich zu Benjamin et al. (2000a) deutlich geringeren Stichprobengröße in Studie I, die eine Analyse von Interaktionseffekten vergleichbarer Größe als wenig aussichtsreich erscheinen ließ. Angesichts der unter 4.2.4 diskutierten Bedeutung interaktiver Gen-Effekte geriet diese Arbeit

⁵ Die Ergebnisse von Studie II wurden bereits publiziert (Strobel, Lesch, Jatzke, Paetzold & Brocke, 2003b).

jedoch wieder in den Fokus des Forschungsprojektes. Eine Analyse der Zellenbesetzungen bei Benjamin et al. (2000a) zeigte, dass eine zusätzliche Berücksichtigung von 5-HTTLPR und dem COMT-Polymorphismus auch bei der Stichprobe aus Studie I zu für Varianzanalysen zumindest vertretbaren Zellenbesetzungen führen sollte. Daher wurde die Stichprobe aus Studie I im Sinne einer Replikation der Befunde von Benjamin et al. (2000a) einer Reanalyse unterzogen. Die leitende Hypothese in Studie II (Strobel et al., 2003b) war, dass sich signifikante Unterschiede in Novelty Seeking zwischen Trägern und Nichtträgern des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels nur unter denjenigen Personen zeigen sollten, die den 5-HTTLPR l/l Genotyp und den COMT val/val Genotyp aufwiesen. Zudem sollten Interaktionen der Polymorphismen geprüft werden.

5.2.2 Methoden

Teilnehmer

Die Stichprobe bestand aus 280 nichtverwandten jungen Freiwilligen deutscher Abstammung (68 Männer, Altersmittel \pm SD: 21.9 ± 3.9 J., Altersbereich: 18–41 J.)⁶. In die Analysen gingen in dieser Studie nur die mit TPQ erfassten Ausprägungen in Novelty Seeking ein.

Genotypisierung

Die Genotypisierung hinsichtlich der zusätzlichen Polymorphismen erfolgte unter Verwendung der Protokolle von Lesch et al. (1996) für 5-HTTLPR und von Eisenberg et al. (1999) für COMT. Zur Genotypisierung von 5-HTTLPR wurden folgende Primer verwendet: 5'-GGCGTTGCCGCTCTGAATTGC-3' (stpr5, Nukleotidpositionen -1416 bis -1397) und 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCCAC-3' (stpr3, Nukleotidpositionen -910 bis -889). Das PCR-Reaktionsgemisch bestand aus ca. 100ng genomischer DNA, 2.5mM dNTPs, je 0.1 μ M Primer, 10 mM Tris-HCl (pH 8.3), 50 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂ und 1 Einheit Taq DNA Polymerase. Die PCR umfasste 35 Zyklen von Denaturierung bei 95°C und Annealing bei 61°C (je 30 s) sowie Extension bei 72°C (1 min). Die resultierenden Fragmente von 484bp (s-Allel) und 528bp (l-Allel) wurden nach Elektrophorese auf einem 3% Agarose-Gel sichtbar gemacht und durch Abgleich mit molekularen Längenstandards identifiziert.

⁶ Die Abweichungen in der Stichprobenzusammensetzung ergeben sich daraus, dass für einige der Personen in Studie I aus technischen Gründen kein DRD4 -521C/T Genotyp bestimmt werden konnte, eine Genotypisierung für 5-HTTLPR und den COMT-Polymorphismus jedoch erfolgreich war oder umgekehrt.

Für die Genotypisierung des COMT-Polymorphismus wurden folgende Primer verwendet: 5'-ACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3' (forward) und 5'-CCTTTTTCAGGTCTGACAA-3' (reverse). Das PCR-Reaktionsgemisch (25µl) bestand aus ca. 100ng genomischer DNA, je 1mM Primer, 250mM dATP, dGTP, dTTP und 25mM dCTP, 2 mCi { α -³³P} dCPT (New England Nuclear, Boston, MA, USA), 2 Einheiten Taq DNA Polymerase und 1× Taq-Puffer. Die PCR umfasste nach einer Denaturierung bei 95°C (3 min) 30 Zyklen von je 30 s Denaturierung bei 95°C, Annealing bei 55°C und Extension bei 72°C sowie einem abschließenden Extensionsschritt bei 72°C von 10 min. Das resultierende DNA-Fragment von 169bp wurde durch die Restriktionsendonuclease *Nla*III während dreier Stunden je nach Genotyp differenziell in Fragmente zerschnitten, die auf einem 16% Acrylamid-Gel aufgetrennt und durch Abgleich mit Längenstandards auf einem Röntgenfilm identifiziert wurden.

Für die weiteren Analysen wurde die Stichprobe wie bei Benjamin et al. (2000a) hinsichtlich des DRD4 Exon III Polymorphismus nach Abwesenheit vs. Anwesenheit des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels (7- vs. 7+) aufgeteilt. Bei 5-HTTLPR wurden ebenfalls wie bei Benjamin et al. (2000a) und im Einklang mit Befunden von Lesch et al. (1996) zur Dominanz des s-Allels diejenigen Personen mit einer oder zwei Kopien des s-Allels (l/s bzw. s/s Genotyp, S-Gruppe) denjenigen mit dem l/l Genotyp gegenübergestellt (L-Gruppe). Der COMT-Genotyp ging als dreistufiger Faktor in die Analysen ein (val/val vs. val/met vs. met/met).

Statistische Analysen

Dem Vorgehen von Benjamin et al. (2000a) folgend, wurden zur Überprüfung der Haupthypothese der vorliegenden Studie innerhalb der Gruppe mit 5-HTTLPR L-Genotyp und dem COMT val/val Genotyp diejenigen Personen mit einer oder zwei Kopien des 7-Repeat-Allels mit Personen ohne 7-Repeat-Allel mittels Varianzanalyse hinsichtlich potenzieller Unterschiede in Novelty Seeking verglichen. Darüber hinaus wurden Vergleiche von DRD4 Exon III 7- vs. 7+ zur Absicherung der Befunde auch für alle weiteren COMT × 5-HTTLPR-Genotyp-Gruppierungen gerechnet. Darüber hinaus wurden auch entsprechende Analysen für die Novelty Seeking Subskalen durchgeführt, wozu sich bei Benjamin et al. (2000a) keine Angaben finden, und es wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen für Novelty Seeking gerechnet. Wie bei Benjamin et al. (2000a) wurden Alter und Geschlecht in alle Analysen als Kovariaten einbezogen. Die verwendete Statistiksoftware war SPSS 9.0.

5.2.3 Ergebnisse

Allel- und Genotyp-Häufigkeiten

Die Allel- und Genotyp-Häufigkeiten beim DRD4 Exon III Polymorphismus entsprachen weitgehend denen in Studie I (s. 3.3.3). Die 5-HTTLPR-Allelhäufigkeiten waren 38.6% für das s-Allel und 61.4% für das l-Allel; die Genotyphäufigkeiten (l/l: 36.1%, N=101; l/s: 50.7%, N=142; s/s: 13.2%, N=37) befanden sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=1.38$, df=1, $p=0.240$). Die COMT-Allelhäufigkeiten betrugen 49.6% für das val-Allel und 50.4% für das met-Allel; bei den Genotyphäufigkeiten (val/val: 22.5%, N=63; val/met: 55.7%, N=156; met/met: 21.8%, N=61) zeigten sich Hinweise auf Abweichung vom Hardy-Weinberg-Equilibrium ($\chi^2=3.66$, df=1, $p=0.056$). Diese ging primär auf eine Überrepräsentation des val/met-Genotyps zurück. Da die vorliegende Untersuchung auf den val/val-Genotyp fokussierte, sollte sich die beobachtete Abweichung nicht auf die Befunde auswirken.

DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel und Novelty Seeking bei 5-HTTLPR L und COMT val/val

Tabelle 14 gibt die Rohmittelwerte und Standardfehler Novelty Seeking in den Genotyp-Gruppen wieder, geordnet nach COMT-Genotyp, 5-HTTLPR L- vs. S-Genotyp und DRD4 Exon III 7-Repeat abwesend vs. anwesend. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Personen mit dem COMT val/val und dem 5-HTTLPR L-Genotyp die Träger des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels (N=17) signifikant höhere alters- und geschlechtsresidualisierte Werte in Novelty Seeking aufwiesen als Personen ohne das 7-Repeat-Allel ($F_{1,23}=5.02$, $p=0.035$, $\eta^2=0.18$).

Tabelle 14. Novelty Seeking Rohmittelwerte (Standardfehler) in den Genotyp-Gruppen

COMT	5-HTTLPR	DRD4 exon III	Novelty Seeking	n	p ^a	η^2
val/val	L	7-	13.94 ± 1.30	17	0.035	0.18
		7+	17.90 ± 1.70	10		
	S	7-	16.96 ± 1.12	23	0.612	0.01
		7+	18.23 ± 1.49	13		
val/met	L	7-	18.18 ± 0.92	34	0.550	0.01
		7+	17.32 ± 1.15	22		
	S	7-	17.44 ± 0.64	70	0.795	0.00
		7+	17.70 ± 0.98	30		
met/met	L	7-	16.93 ± 1.44	14	0.111	0.17
		7+	22.00 ± 2.68	4		
	S	7-	16.55 ± 1.00	29	0.493	0.01
		7+	17.71 ± 1.44	14		

^a Signifikanz des Vergleichs der alters- und geschlechtsresidualisierten Werte in Novelty Seeking bei DRD4 Exon III 7- vs. 7+ in den einzelnen COMT × 5-HTTLPR Genotyp-Gruppen (N_{gesamt}=280); 5-HTTLPR L = l/l Genotyp, S = s/s & l/s Genotyp; grau unterlegte Zellen: Bei 5-HTTLPR L und COMT val/val wie bei Benjamin et al. (2000a) signifikant höhere Werte in Novelty Seeking bei DRD4 Exon III 7+ verglichen mit 7- ($F_{1,23}=5.02$, $p=0.035$).

In allen anderen COMT×5-HTTLPR-Genotyp-Gruppen waren die Ergebnisse nicht signifikant (alle $p > 0.05$, alle $\eta^2 \leq 0.01$). Dabei ist anzumerken, dass der Effekt des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking in der COMT met/met und 5-HTTLPR L-Gruppe eine Varianzaufklärung von $\eta^2 = 0.17$ erreichte; hierbei muss allerdings auf die geringe Zellenbesetzung bei Trägern des 7-Repeat-Allels ($N=4$) hingewiesen werden. Auch in der Untersuchung von Benjamin et al. (2000a) lagen jedoch (bei gleicher Häufigkeit der Zellenbesetzung) die Novelty Seeking Werte in dieser Zelle deskriptiv sehr hoch. Es wäre interessant zu untersuchen, ob der Effekt in größeren Stichproben signifikant ist.

Bei Vergleichen hinsichtlich der Novelty Seeking Subskalen ergaben sich keine signifikanten Befunde (alle $p > 0.05$). Allerdings betrug die Varianzaufklärung durch die DRD4 Exon III 7- vs. 7+ Gruppierung sowohl in der COMT val/val × 5-HTTLPR L-Gruppe als auch in der COMT met/met × 5-HTTLPR L-Gruppe bei NS1, NS3 und NS4 jeweils über 10%. Die Ergebnisse der Analysen zu Novelty Seeking bzw. den Subskalen blieben in der Tendenz überwiegend vergleichbar, wenn die Varianzanalysen ohne die Kovariaten oder wenn U-Tests gerechnet wurden oder wenn 5-HTTLPR als dreistufiger Faktor (l/l vs. l/s vs. s/s) in die Analysen einging.

Bei einer dreifaktoriellen Varianzanalyse (gesättigtes Modell⁷) zeigten sich keine signifikanten Interaktionen der Polymorphismen, aber signifikante Haupteffekte des DRD4 Exon III Polymorphismus bei Novelty Seeking ($F_{1,266} = 4.98$, $p = 0.026$, $\eta^2 = 0.02$) und NS1 (Exploratory Excitability, $F_{1,266} = 6.47$, $p = 0.012$, $\eta^2 = 0.02$) mit höheren Werten bei Anwesenheit des 7-Repeat-Allels. Des weiteren ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des COMT-Polymorphismus bei NS1 ($F_{2,266} = 3.45$, $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.03$) mit höheren Werten bei Anwesenheit des met-Allels. Ein entsprechender Effekt von COMT auf NS1 fand sich auch in univariaten Varianzanalysen ($F_{2,275} = 4.02$, $p = 0.019$, $\eta^2 = 0.03$) oder bei nonparametrischer Testung (Kruskal-Wallis-Test, $\chi^2 = 7.92$, $df = 2$, $p = 0.019$).

Zur Beurteilung der Spezifität der Befunde zu Novelty Seeking wurden exploratorisch auch Analysen analog zu oben mit Harm Avoidance, Reward Dependence und Persistence durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine bedeutsamen Befunde (alle $p > 0.05$).

⁷ Ein Modell, bei dem nur Zweifachinteraktionen zugelassen wurden, erbrachte nahezu identische Resultate.

5.2.4 Diskussion

Der Hauptbefund von Benjamin et al. (2000a) konnte in der vorliegenden Untersuchung klar repliziert werden⁸: Personen mit dem DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel zeigten nur dann höhere Werte in Novelty Seeking als Personen ohne das 7-Repeat-Allel, wenn sie den 5-HTTLPR I/I und den COMT val/val Genotyp aufwiesen. Zudem zeigte sich, dass bei einer Berücksichtigung aller drei Polymorphismen in Varianzanalysen zwar keine Interaktionseffekte der drei Polymorphismen feststellbar waren, dass aber der DRD4 Exon III Haupteffekt bei Novelty Seeking unter diesen Bedingungen signifikant war und sich auch bei NS1 (Exploratory Excitability) als derjenigen Novelty Seeking Subskala zeigte, die den engsten Bezug zur Responsivität gegenüber Neuheit aufweist. Der Umstand, dass der DRD4 Exon III Haupteffekt in dieser Stichprobe bei alleiniger Betrachtung des Polymorphismus nicht bedeutsam war (s. Studie I), bei simultaner Analyse mit 5-HTTLPR und dem COMT-Polymorphismus jedoch Signifikanz erlangte, ist offenbar darauf zurückzuführen, dass die beiden zusätzlichen Faktoren bzw. die Interaktionsterme Varianzanteile erklärten, die bei alleiniger Betrachtung des DRD4 Exon III Polymorphismus in die Fehlervarianz eingingen. Ein weiterer Befund der Untersuchung besteht in einer Assoziation des COMT-Polymorphismus mit NS1: Personen mit dem COMT val/val Genotyp, der mit effizientem Dopamin-Abbau assoziiert ist, wiesen niedrigere Werte in Exploratory Excitability auf.

Wie lassen sich die Ergebnisse in die bestehende Befundlage einordnen bzw. welchen Beitrag können sie für die der Erklärung genetisch vermittelter dopaminerger Effekte auf die Responsivität gegenüber Neuheit leisten? Zu einer Wechselwirkung von 5-HTTLPR mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus ist festzuhalten, dass sich in mehreren entwicklungs-genetischen Studien der Gruppe um Ebstein eine Interaktion von DRD4 Exon III mit 5-HTTLPR bei der Verhaltensmodulation von Neugeborenen und Kleinkindern zeigte (Ebstein et al., 1998; Auerbach et al., 1999). So beobachteten zum Beispiel Ebstein et al. (1998) einen interaktiven Effekt der beiden Polymorphismen auf die Ausprägung in *orientation*, erfasst mit der Brazelton Neonatal Assessment Scale (Brazelton, 1978), was nach den Autoren auf einen möglichen Bezug zu Novelty Seeking hindeutet.

⁸ In einer weiteren Studie von Benjamin et al. (2000b) berichteten die Autoren eine Interaktion des 5-HTTLPR und COMT Polymorphismus bei RD2 (Persistence) auf der Basis einer erweiterten Stichprobe von N=577. Entsprechende Analysen in der hier untersuchten Stichprobe erbrachten keine signifikanten Effekte (alle $p > 0.05$).

Eine indirekte Modulation von Novelty Seeking durch 5-HTTLPR erscheint auch insofern plausibel, als 5-HTTLPR infolge einer möglichen Assoziation des s-Allels mit höheren Werten in Neurotizismus (Lesch et al., 1996; Sen et al., 2004) indirekt Verhaltenstendenzen entgegenwirkt, die typisch für Novelty Seeking sind. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass serotonerge Projektionen der Raphe-Kerne in die VTA offenbar einen hauptsächlich hemmenden Einfluss auf dopaminerge Neurone ausüben (Gervais & Rouillard, 2000) und dass zudem eine für das mesolimbokortikale Dopamin-System spezifische inhibitorische Modulation durch Serotonin angenommen wird (Di Matteo, De Blasi, Di Giulio & Esposito, 2001). Dieser Effekt sollte bei mutmaßlich effektiverer serotonerger Funktion im Falle des Vorliegens des 5-HTTLPR l/l-Genotyps umso stärker sein. Sofern diese hemmenden Einflüsse auch und insbesondere tonischer Natur wären, sollte eine verringerte tonische Feuerrate dopaminerger VTA-Neurone im Sinne des Modells von Grace (s. 2.1.3) in einer geringeren Autorezeptor-vermittelten Hemmung der phasischen Dopamin-Freisetzung resultieren. Dies würde eine bei Vorliegen des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels vermutlich verringerte Hemmung der neuronalen Erregbarkeit (s. 4.2.3), etwa durch abweichenden Input, noch unterstützen.

Unter Rekurs auf das Modell von Grace ließe sich auch die Rolle des COMT val/val Genotyps bei der Modulation von Novelty Seeking erklären. Bilder et al. (2004) gehen davon aus, dass das val-Allel auf subkortikaler Ebene eine Erhöhung der phasischen Dopamin-Freisetzung und D2-Rezeptor-Stimulation bewirken sollte, da eine hohe COMT-Funktion extrazelluläres Dopamin daran hindere, über Autorezeptor-Aktivierung eine Reduktion phasischer Dopamin-Antworten zu bewirken. Tonische Dopamin-Effekte seien somit bei Anwesenheit des COMT val-Allels auf subkortikaler Ebene reduziert, ebenso wie die Gesamt-Dopamin-Niveaus auf kortikaler, insbesondere präfrontaler Ebene. Dies führe zu einer verringerten Stabilität handlungsleitender neuronaler Repräsentationen und zu erhöhter Plastizität und Flexibilität in Verhaltensprogrammen. Das Vorliegen des COMT val/val Genotyps würde also eine Ansprechbarkeit des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes auf Neuheit erhöhen und im Zusammenwirken mit 5-HTTLPR l/l Genotyp und DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel zu einer erhöhten Responsivität gegenüber Neuheit beitragen.

Es ist festzuhalten, dass diese Überlegungen spekulativer Natur sind. Ein Gegenargument kann in dem Befund *niedrigerer* Werte in Exploratory Excitability bei Vorliegen des COMT val/val Genotyps gesehen werden, der in der vorliegenden Studie beobachtet wurde. Aus-

gehend von den oben angestellten Überlegungen sollte der val/val-Genotyp eher mit höheren Werten in Novelty Seeking assoziiert sein. In der Tat beobachteten Tsai, Hong, Yu und Chen (2004) bei Trägerinnen des COMT val/vals Genotyps signifikant *höhere* Werte in Novelty Seeking. In dieser Arbeit wurden leider keine Subskalen-spezifischen Ergebnisse berichtet. In einer aktuellen Untersuchung der Abteilung für Differentielle und Persönlichkeitsforschung der Universität Giessen zeigten sich jedoch auch und gerade bei Exploratory Excitability *höhere* Werte beim val/val Genotyp (Martin Reuter, persönliche Mitteilung, 15.10.2004). Es ist daher nicht auszuschließen, dass dieses Ergebnis ein falsch positives Resultat infolge von Effekten multipler Testung darstellt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine simultane Betrachtung mehrerer genetischer Polymorphismen in Assoziationsstudien einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung molekulargenetischer Einflüsse auf individuelle Unterschiede leisten kann. Darüber hinaus kann die vorgeschlagene Erklärung eines interaktiven Effektes des DRD4 Exon III, des 5-HTTLPR und des COMT Polymorphismus zu einem umfassenderen Verständnis der neurobiologischen Grundlagen der Responsivität gegenüber Neuheit beitragen. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob weitere Studien den Befund dieser Studie erhärten können. Darüber hinaus ist eingehender zu prüfen, inwieweit der Rekurs auf tonische und phasische Dopamin-Effekte in der Tat eine weitere Aufklärung der Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation kortikaler Erregbarkeit in Antwort auf Neuheit ermöglicht. Diesem Punkt widmete sich eine weitere Studie, die im folgenden Kapitel dargestellt wird.

5.3 Studie III: Variation in DRD4 Exon III und kortikale Responsivität auf Neuheit

5.3.1 Ausgangspunkt

Nachdem in den bisher dargestellten Studien mit Novelty Seeking ein Selbstbeschreibungsmaß individueller Unterschiede in der Responsivität gegenüber Neuheit im Zentrum der Analysen stand, folgte Studie III (Strobel et al., 2004) einer forschungsstrategisch erweiterten Perspektive: Auf dem Endophänotypen-Ansatz aufbauend wurde ein Mehr-Ebenen-Design realisiert, bei dem auf Seiten der abhängigen Variablen neben Novelty Seeking ein Endophänotyp der Responsivität gegenüber Neuheit einbezogen wurde. Damit sollte der Annahme Rechnung getragen werden, dass sich geringe Effekte genetischer Polymorphismen bei Analyse endophänotypischer Maße möglicherweise deutlicher aufzeigen lassen als bei alleiniger Betrachtung von breit gefassten psychometrischen Traitdimensionen (s. 4.2.2). Darüber hinaus wurde auf Seiten der unabhängigen Variablen zusätzlich zum DRD4 Exon III Polymorphismus, dessen potenzielle Effekte sich vermutlich stärker auf *phasische* Dopamin-Antworten auswirken, ein Maß der dopaminergen Aktivität mit eher *tonischem* Charakter im Hinblick auf additive und interaktive Effekte auf die Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit untersucht. Die übergeordnete Zielstellung der Studie bezog sich vor diesem Hintergrund auf die Frage, inwieweit eine Analyse wechselseitiger Beziehungen zwischen verschiedenen Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit und Indikatoren bzw. modulierenden Faktoren der dopaminergen Aktivität zur Validierung und gegebenenfalls weiter gehenden Differenzierung der Annahme dopaminergen und speziell DRD4-vermittelter Effekte auf die Responsivität gegenüber Neuheit beitragen kann. Im Folgenden werden ein Endophänotyp der Responsivität gegenüber Neuheit sowie ein Maß der zentralen dopaminergen Aktivität hinsichtlich dieser Zielstellung diskutiert.

Die Novelty P3 als ein Endophänotyp der Responsivität gegenüber Neuheit

Wie unter 4.2.3 angesprochen, weisen Dopamin-D4-Rezeptoren eine hohe Dichte im präfrontalen Kortex und im anterioren Gyrus cinguli auf (Oak et al., 2000; Wedzony et al., 2000). Sie sind in diesen Arealen offenbar in die Regulation der neuronalen Erregbarkeit involviert, indem sie hemmende Effekte auf sowohl glutamaterge als auch GABAerge Aktivität bei vermutlich allgemein inhibitorischem Nettoeffekt ausüben (Rubinstein et al., 2001; Wang et al., 2002). In Verbindung mit Befunden zu kortikaler Hypererregbarkeit und

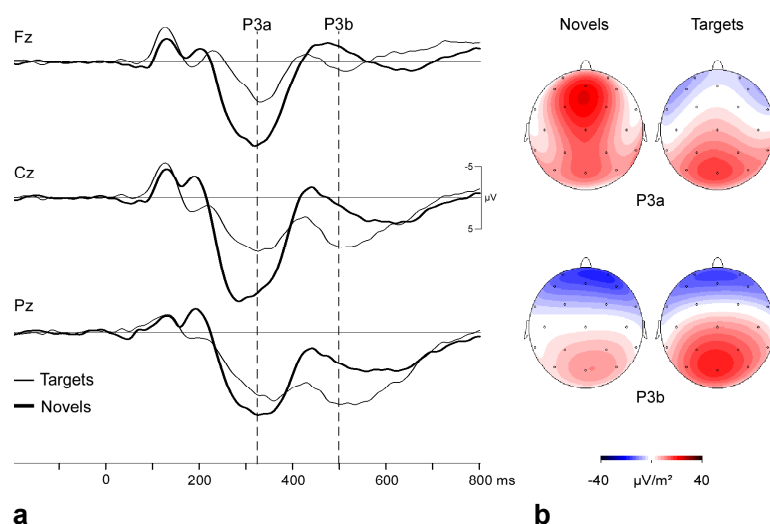


Abbildung 9. a) zeitlicher Verlauf ereigniskorrelierter Potenziale auf Zielreize (Targets) sowie auf neue Reize (Novels) im auditorischen Novelty-Oddball-Paradigma und b) *current source density* (CSD) Topografien für P3a (hier 324 ms) und P3b (hier 492 ms) bei Novels und Targets (die Daten entstammen der vorliegenden Studie)

reduzierter Exploration neuer Reize und Situationen bei DRD4-Knockout-Mäusen (Rubinstein et al., 2001; Dulawa et al., 1999) kann angenommen werden, dass D4-Rezeptoren in die Modulation kortikaler Reaktivität auf Neuheit involviert sind.

Die Novelty P3 des ereigniskorrelierten Potenzials im EEG stellt ein solches Maß kortikaler Reaktivität auf Neuheit dar. Die Novelty P3 wird üblicherweise im Rahmen eines modifizierten Oddball-Paradigmas untersucht. Dabei werden seltene neue, aufgabenirrelevante Reize in eine Abfolge bekannter Reize eingebettet, entweder häufiger aufgabenirrelevanter oder seltener aufgabenrelevanter Zielreize. Abbildung 9a zeigt den Verlauf ereigniskorrelierter, in diesem Falle akustisch evozierter Potenziale auf seltene Zielreize bzw. Targets sowie auf neue, jeweils nur einmalig präsentierte Geräusche (Novels), etwa menschliche und tierische oder maschinelle Laute. Die neuen Reize evozieren im Zeitbereich von ca. 250-350 ms nach Beginn der Stimulusdarbietung eine positive Auslenkung mit maximalen Amplituden über frontozentralen Ableitpositionen (Escera, Alho, Winkler & Näätänen, 1998; Friedman, Cycowicz & Gaeta, 2001; s. Abbildung 9b). Dieser Novelty P3 folgt im Novelty-Oddball-Paradigma eine zeitlich und räumlich überlappende Positivierung ab etwa 400 ms, die eine nach posterior zunehmende Amplitude zeigt; diese als P3b bezeichnete Komponente ist bei Targetreizen stärker ausgeprägt als bei Novels (s. z.B. Debener, Kranczoch, Herrmann & Engel, 2002). Auch die Targetreize evozieren eine Positivierung im

Zeitbereich der Novelty P3, weshalb diese Komponente verschiedentlich unter Abstraktion von den evozierenden Stimuli als P3a bezeichnet wird (s. z.B. Escera et al., 1998). Auch hier soll weitgehend diese Terminologie verwendet werden: unter temporalen und topografischen Gesichtspunkten wird die frontozentral maximale P3 im Zeitbereich von 250 bis 350 ms als P3a bezeichnet, die spätere, posterior maximale P3 als P3b. Bei der Novelty P3 handelt es sich mithin um die P3a auf neue Reize. Eine weitere Differenzierung, die sich in Abbildung 9a andeutet, betrifft die Subkomponenten-Struktur der P3a: so ließ sich in mehreren Studien eine frühe oder *early* P3a (eP3a, ca. 250 ms) mit einer zentralen Topografie von einer späteren oder *late* P3a (lP3a, ca. 350 ms) mit frontozentraler Topografie unterscheiden (z.B. Escera et al., 1998; Yago, Escera, Alho, Giard & Serra-Grabulosa, 2003).

Die Novelty P3 weist im Gegensatz zur P3b eine deutliche Habituation bei wiederholter Darbietung der neuen Reize auf (Friedman & Simpson, 1994; Ravden & Polich, 1998; Debener et al., 2002). Darüber hinaus zeigen Patienten mit Schädigungen des Frontallappens eine Reduktion der Novelty P3, nicht jedoch der P3b (Knight, 1984; Daffner et al., 2000). Ausgehend von diesen und anderen Beobachtungen wurde angenommen, dass die Novelty P3 Prozesse der Ressourcenallokation innerhalb frontaler Aufmerksamkeitsnetzwerke reflektiert (Daffner et al., 2000; Friedman et al., 2001; s. aber Goldstein, Spencer & Donchin, 2002; Dien, Spencer & Donchin, 2004). Lokalisierungsstudien unterstützen die Annahme frontaler Generatoren der Novelty P3 (s. die Reviews von Friedman et al., 2001, und Dien, Spencer & Donchin, 2003), obwohl auch Hinweise auf weitere bzw. andere, etwa temporoparietale Generatoren vorliegen (s. z.B. Alho et al., 1998; Opitz, Mecklinger, Friederici & van Cramon, 1999; Kiehl, Laurens, Duty, Forster & Liddle, 2001). Ausgehend von einer Kritik der Literatur zu potenziellen Generatoren der Novelty P3 und deren Integration mit Ergebnissen aus Dipolquellen-Analysen schlugen Dien et al. (2003) den anterioren Gyrus cinguli als den wesentlichen Generator der Novelty P3 vor. Die Ergebnisse von Dipolquellen-Analysen von Debener, Makeig, Delorme und Engel (in Druck) stützen diese Annahme.

Es ist darauf hinzuweisen, dass diese Fokussierung auf eine einzelne Struktur als Generator der Novelty P3 nicht implizieren soll, dass der anteriore Gyrus cinguli als wesentlich verantwortlich für die Verarbeitung von Neuheit anzusehen ist. Vielmehr muss davon ausgegangen werden, dass eine Reihe von Strukturen des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks, so etwa der Hippocampus (Knight, 1996), sowie weitere Areale in die Verarbeitung von Neuheit involviert sind (zusf. Friedman et al., 2001; s.a. Clark, Fannon, Lai, Ben-

son & Bauer, 2000). Im Zusammenhang der vorliegenden Studie wird lediglich postuliert, dass Prozesse der Verarbeitung von Neuheit (auch) im anterioren Gyrus cinguli neuronale Signale generieren, die sich (auch) als Novelty P3 im ereigniskorrelierten Potenzial des EEG manifestieren.

Auch vor dem Hintergrund prominenter neurokognitiver Theorien stellt der anteriore Gyrus cinguli eine plausible Quelle neuronaler Signale in Antwort auf Neuheit dar. Wie bereits angesprochen (s. 2.1.6, *Rolle des anterioren Gyrus cinguli*), bringt Posner (1994) diese Struktur in Verbindung mit exekutiver Aufmerksamkeit. Auch Carter, Botvinick und Cohen (1999) sehen den anterioren Gyrus cinguli als wesentlich in exekutive kognitive Prozesse involviert an, namentlich in das Monitoring von Umweltveränderungen und Informationsverarbeitungs-Konflikten (Botvinick et al., 2001).

Als ein Hauptzielgebiet mesokortikaler VTA-Projektionen weist der anteriore Gyrus cinguli eine sehr hohe dopaminerge Innervation auf (Allman et al., 2001), und er gehört zu den Regionen mit der höchsten Dichte von D4-Rezeptoren (Wedzony et al., 2000; s. 4.2.3, *Lokalisation von D4-Rezeptoren*). Daher lag die Annahme nahe, dass der DRD4 Exon III Polymorphismus einen Einfluss ausübt auf die Modulation der Novelty P3 als eines vermutlich primär im anterioren Gyrus cinguli generierten, neuronalen Signals in Antwort auf Neuheit.

Die spontane Lidschlagrate als ein Indikator der zentralen dopaminergen Aktivität

Als Hauptzielgebiet dopaminerger VTA-Projektionen unterliegt der anteriore Gyrus cinguli sehr wahrscheinlich auch Einflüssen tonischer Dopamin-Aktivität im Sinne des Modells von Grace. Vor dem Hintergrund des Anliegens der vorliegenden Studie, weitere endogene Einflussfaktoren auf die Responsivität gegenüber Neuheit zu berücksichtigen, lag der Einbezug eines Indikators der allgemeinen zentralen Dopamin-Aktivität nahe. Einer Erfassung zentraler Transmitteraktivität sind im Humanbereich hingegen Grenzen gesetzt. Eine Möglichkeit, die basale bzw. tonische Dopamin-Aktivität zu erfassen, besteht in der Bestimmung des Prolaktin-Niveaus im Blut, da die Sekretion von Prolaktin primär durch dopaminerge Mechanismen gesteuert wird (vgl. 2.2.3, *Neuroendokrinologische Studien*). Diese Herangehensweise erwies sich jedoch als kurzfristig nicht realisierbar.

Einen weiteren, noninvasiv erfassbaren Indikator der basalen Dopamin-Aktivität stellt die spontane Lidschlagrate dar. Die auf Karson (1983) zurückgehende Annahme, dass die spontane Lidschlagrate als ein solcher Indikator anzusehen ist, gründet zunächst auf Beob-

achtungen zu einer veränderten Lidschlagrate (*eyeblick-rate*, EBR) bei psychiatrischen Störungen, bei denen eine dopaminerge Dysfunktion vorliegt: eine erhöhte EBR zeigte sich bei an Schizophrenie erkrankten Personen (Karson, 1983; Mackert, Woyth, Flechtner & Volz, 1990; Chen, Lam, Chen & Nguyen, 1996) und bei Patienten mit Tourette-Syndrom (Tulen et al., 1999). Bei Parkinson-Patienten wurde hingegen eine niedrigere EBR festgestellt (Karson, 1983, Karson, Burns, LeWitt, Foster, L. & Newman, 1984). In tierexperimentellen Untersuchungen konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass (i) selektive D1- und D2-Rezeptor-Agonisten eine Erhöhung der EBR bewirken, die durch Gabe von entsprechenden Antagonisten blockiert werden kann; dass (ii) eine durch das dopaminerge Neurotoxin MPTP hervorgerufene Reduktion der EBR durch Gabe eines D1-Rezeptor-Antagonisten umkehrbar ist; und dass (iii) eine positive Korrelation der EBR mit Dopamin-Niveaus im Nucleus caudatus von MPTP-behandelten Primaten feststellbar war (s. zusammenfassend Taylor et al., 1999). Zwar sind offenbar weitere Neurotransmitter an der Modulation der EBR beteiligt (insbesondere Acetylcholin; vgl. Karson, 1983), zu diesem Punkt liegt allerdings kaum Literatur vor. Vor diesem Hintergrund lag es nahe, die EBR als einen Indikator der zentralen dopaminergen Aktivität in die vorliegende Studie einzubeziehen und im Hinblick auf eine Rolle bei der Modulation der Novelty P3 zu untersuchen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die EBR eher (mittel- und langfristige) tonische Dopamin-Effekte widerspiegelt. Der DRD4 Exon III Polymorphismus sollte hingegen einen primären Einfluss auf phasische Dopamin-Effekte haben, dennoch konnte ein Einfluss auf die EBR nicht ausgeschlossen werden. Ein paralleler Einbezug beider Variablen in Analysen erforderte daher die Abklärung der Frage eines Effektes des Polymorphismus auf die EBR.

Fragestellungen der Untersuchung

Ausgehend von der übergeordneten Fragestellung der Untersuchung, inwieweit sich anhand der Analyse wechselseitiger Beziehungen zwischen Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit und der dopaminergen Aktivität Validitätshinweise für die Annahme dopaminergen und speziell DRD4-vermittelter Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit ergeben, wurden in Studie III folgende Teilfragestellungen bearbeitet: (i) Lassen sich im Sinne eines Treatmentchecks Zusammenhänge zwischen den beiden verwendeten Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit, der Selbsteinschätzung in Novelty Seeking und der Ausprägung der Novelty P3 im akustisch evozierten Potenzial feststellen? (ii) Lassen sich Zusammenhänge zwischen der EBR als einem Indikator der dopaminergen Aktivität

und Maßen vermutlich dopaminerg modulierter Responsivität gegenüber Neuheit zeigen (Novelty Seeking; Novelty P3)? (iii) Beeinflusst der DRD4 Exon III Polymorphismus die EBR? Hauptanliegen war jedoch (iv) die Analyse eines potenziellen Einflusses genetischer Variation in DRD4 Exon III auf die Novelty P3 als einem ereigniskorrelierten Potenzial, zu dessen Generierung der anteriore Gyrus cinguli wesentlich beiträgt. Besondere Berücksichtigung fand dabei die Frage nach einem möglicherweise in Abhängigkeit von niedriger oder hoher tonischer Dopamin-Aktivität differenziellen Effekt des Polymorphismus.

5.3.2 Methoden

Teilnehmer

Die Stichprobe bestand aus 72 Studierenden der TU Dresden (26 Männer, Altersmittel \pm SD: 22.3 ± 2.8 J., Altersbereich 18 bis 30 J.). Alle Teilnehmer erfüllten folgende Aufnahmekriterien: (i) physische und psychische Gesundheit, keine Einnahme von Psychopharmaka oder Hormonpräparaten (außer Kontrazeptiva), kein Substanzmissbrauch; (ii) aus Deutschland oder angrenzenden Ländern stammende Großeltern; die Angaben zu (i) und (ii) wurden über Selbstbericht erfasst; (iii) Rechtshändigkeit, erfasst mit dem Edinburgh Handedness Inventory (EHI, Oldfield, 1971); alle Probanden wiesen einen mittleren Händigkeitswert über die zwölf EHI-Items von wenigstens 0.75 auf (0 = ausschließlich links-, 1 = ausschließlich rechtshändig), der durchschnittliche Händigkeitswert \pm SD der Stichprobe lag bei 0.94 ± 0.06 ; (iv) Normalhörigkeit, operationalisiert über per Audiometer erfasste Hörschwellen von weniger 20 dB zwischen 0.125 und 1 kHz.

Ablauf

Nach mündlicher und schriftlicher Unterrichtung über Anliegen und Ablauf der Untersuchung unterzeichneten die Teilnehmer eine Einverständniserklärung. Die Untersuchung umfasste zwei Sitzungen im Abstand von einer Woche zu jeweils gleichen Tageszeiten. Die erste Sitzung begann mit der Aufzeichnung eines achtminütigen Ruhe-EEG (jeweils 4 min Augen geöffnet/geschlossen). Diese Messung diente der Erfassung der Häufigkeit spontaner Lidschläge, die sich im vertikalen Elektrookulogramm zeigen. Den Teilnehmern wurde daher keine Instruktion hinsichtlich der Vermeidung von Lidschlägen während der EEG-Aufzeichnung gegeben, wie sie in EEG-Untersuchungen sonst üblich ist, und die Teilnehmer wurden zunächst auch nicht über das Interesse an der Lidschlagrate informiert, um die Spontaneität der Lidschläge zu gewährleisten. Auf die Ruhemessung folgte ein audito-

risches Augmenting/Reducing-Paradigma, das keinen Bezug zur Fragestellung der vorliegenden Untersuchung hatte, sondern der Replikation von Befunden aus einem anderen Projekt diente (Strobel et al., 2003a). Danach erfolgte ein Wangenabstrich mittels eines Watteabchens zur Gewinnung von Epithelzellen zur DNA-Extraktion (s. *Genotypisierung*). Abschließend bearbeiteten die Teilnehmer eine etwa 25 Minuten dauernde Wahl-Reaktionszeitaufgabe (Dreisbach & Goschke, 2004) ohne EEG-Erfassung.

Die zweite Sitzung begann wiederum mit einer Ruhemessung, wobei die Teilnehmer informiert wurden, dass es während dieser Messung noch nicht notwendig sei, Lidschläge zu vermeiden. Diese Information wurde gegeben, um einer eventuellen Vermeidung von Lidschlägen seitens der Teilnehmer infolge ihrer Erinnerung an die entsprechende Instruktion beim Augmenting/Reducing-Paradigma aus der ersten Sitzung entgegenzuwirken. Auf die Ruhemessung folgte das etwa zwölf Minuten dauernde auditorische Novelty-Oddball-Paradigma. Die Darbietung der akustischen Stimuli erfolgte über Ohrhörer (NeuroScan, Hernon, USA). Die verwendeten Stimuli waren Standardtöne von 350 Hz und Ziel- bzw. Targettöne von 650 Hz (jeweils 320 ms Dauer) mit einer Häufigkeit von 80% bzw. 10%. Die dritte Simuluskategorie (Häufigkeit 10%) bildeten neue Geräusche, die einem von Fabiani und Friedman (1995) entwickelten Set von Umweltgeräuschen aus sechs Kategorien (tierische, maschinelle, musikalische, menschliche, elektronische und Zwitscherlaute, mittlere Dauer: 320 ms) entnommen wurden. Jedes Geräusch wurde nur einmal präsentiert. Insgesamt wurden 500 Stimuli mit variablem Interstimulus-Intervall (950–1250 ms) dargeboten. Die Aufgabe der Teilnehmer bestand darin, die Targettöne still zu zählen. Auf das Novelty-Oddball-Paradigma folgte wiederum die Wahl-Reaktionszeitaufgabe aus der ersten Sitzung mit leicht veränderten Bedingungen und eine zusätzliche Reaktionszeitaufgabe, die allerdings lediglich der Paradigmentestung diente. Zwischen den Teiluntersuchungen jeder Sitzung füllten die Teilnehmer außerdem verschiedene State- und Traitfragebögen aus, von denen für die vorliegende Darstellung nur der TPQ verwendet wurde.

Nach der zweiten Sitzung wurden die Teilnehmer im Rahmen der Aufklärung über die Erfassung der Lidschläge und die Gründe für die unvollständige Instruktion informiert. Die Teilnehmer erhielten Versuchspersonenstunden oder finanzielle Aufwandsentschädigung.

EEG-Aufnahme und EKP-Analyse

Das EEG wurde mit EEG-Hauben (EasyCap, Falk Minow Services, München) unter Verwendung von Ag/AgCl-Elektroden von 29 standardisierten Positionen abgeleitet (Fp1, Fp2, Af3, Af4, F7, F3, Fz, F4, F8, Fc5, Fc1, Fc2, Fc6, T7, C3, Cz, C4, T8, Cp5, Cp1, Cp2, Cp6, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2). Als Referenz diente die Nasenspitze, als Erde die Position Afz. Zusätzlich erfasst wurden das horizontale und das vertikale Elektrookulogramm über Elektroden oberhalb der Schläfen (HEOG) und unter dem rechten Auge (VEOG; Offline-Verrechnung mit Fp2 über lineare Ableitung). Widerstände an den EEG-Elektroden lagen unter 10 k Ω . Die EEG-Aufnahme erfolgte kontinuierlich mit einem Synamps-Verstärker (NeuroScan) mit einem Bandpass-Filter von 0.1 bis 50 Hz und einer Digitalisierungsrate von 250 Hz während der Ruhemessungen bzw. mit einem Bandpass-Filter von 0.1 bis 100 Hz und einer Digitalisierungsrate von 500 Hz während des Novelty-Oddball-Paradigmas.

Die Analyse ereigniskorrelierter Potenziale (EKP) erfolgte mit EEGLAB 4.2 (Delorme & Makeig, 2004; frei verfügbar unter <http://scn.ucsd.edu/eeqlab>). Aus den Rohdaten wurden nach Resampling auf 250 Hz und Bandpass-Filterung (0.3 bis 40 Hz) Epochen von 1000 ms extrahiert, ausgehend von 200 ms vor Stimulusbeginn. Alle Epochen wurden inspiziert, und Epochen mit stärkeren, nichtstereotypen Artefakten wurden entfernt. Zur Elimination stereotyper Artefakte (wiederkehrende Drifts, Augenbewegungen, Muskelaktivität etc.), wurden die verbleibenden Epochen einer Independent Component Analysis (ICA) nach dem Infomax-Algorithmus unterzogen (Makeig, Jung, Bell, Ghahremani & Sejnowski, 1997). Dieses Verfahren eignet sich ideal zur Identifikation, Separierung und Entfernung von Artefakten aus EEG-Daten (Jung et al., 2000). Durch Inspektion aller ICA-Komponenten wurden auf der Basis ihrer Topografie, ihres Verlaufs über die einzelnen Epochen hinweg (ERP image), ihrer Frequenzspektren sowie ihrer zeitlichen Korrespondenz mit den ursprünglichen EEG-Epochen diejenigen ICA-Komponenten identifiziert, die Artefakte repräsentierten. Die Information dieser Komponenten wurde von der übrigen Komponenten subtrahiert. Aus den auf diese Weise artefaktbereinigten Epochen wurden zusätzlich alle Epochen entfernt, die in einem oder mehreren EEG-Kanälen Extremwerte von mehr als 100 μ V oberhalb bzw. unterhalb der Baseline aufwiesen. Dieses Vorgehen resultierte in durchschnittlich 374 (127 bis 399) Epochen für die Standardbedingung und jeweils 47 (20 bis 50) Epochen für die Novelty- und die Target-Bedingung.

Die erste und zweite Hälfte der Epochen jeder Bedingung wurden – im Hinblick auf eine spätere Reliabilitätsbestimmung sowie die Analyse von Habituationseffekten – getrennt gemittelt, und die resultierenden gemittelten Verläufe wurden unter Nutzung von SPSS 9.0 einer Principal Components Analysis (PCA) im Zeitbereich unterzogen. Die PCA wurde durchgeführt, um das EKP-Signal in unkorrelierte Komponenten zu zerlegen. Dies erwies sich im vorliegenden Fall insbesondere deshalb als notwendig, weil P3a und P3b und in stärkerem Maße eP3a und IP3a eine zeitliche und räumliche Überlappung aufweisen. Durch diese Korreliertheit beeinträchtigt eine Verwendung herkömmlicher, Baseline-to-Peak-basierter Amplitudenwerte die Analyse möglicher differenzieller Effekte modulierender Variablen auf einzelne dieser Potenziale. Ausgehend von Befunden von Beauducel, Debener, Brocke und Kayser (2000), Beauducel und Debener (2003) sowie Kayser und Tenke (2003) wurde als optimales PCA-Vorgehen eine (hinsichtlich der Anzahl zu extrahierender Komponenten) unbeschränkte, unstandardisierte und kovarianzbasierte PCA gerechnet. Die Datenmatrix bestand aus 12528 Zeilen (72 Teilnehmer \times 29 Elektroden \times 3 Bedingungen \times 2 Blöcke) und 250 Spalten (Spannung pro Samplingpunkt). Es wurden 250 Faktoren extrahiert und Varimax-rotiert (unkaliert); nur die ersten zehn Faktoren wurden hingegen auf der Basis ihrer zeitlichen und topografischen Korrespondenz mit den gemittelten Potenzialverläufen über alle Teilnehmer (*grandmean average*) interpretiert. Die Eigenwerte dieser Faktoren betrugen: 1641.8, 652.5, 331.9, 301.9, 165.8, 104.0, 91.3, 72.4, 57.7 und 53.1 (~82% Varianzaufklärung). Es wurden drei P3-Faktoren identifiziert: Faktor 1 (24.3% Varianzaufklärung) zeigte eine Peaklatenz von 492 ms und wies nach posterior zunehmende Faktorwerte auf (analog zu EKP-Amplituden); dieser Faktor konnte somit klar als P3b-Faktor identifiziert werden. Faktor 3 (26.8% Varianzaufklärung) wies eine Peaklatenz von 324 ms und frontozentral maximale Faktorwerte auf, Faktor 5 (5.1%) eine Latenz von 240 ms und eine zentral maximale Topografie. Diese beiden Faktoren wurden im Einklang mit der Befundlage (Escera et al., 1998; Yago et al., 2003; s. 5.3.1) als späte oder IP3a bzw. frühe oder eP3a interpretiert, wobei die IP3a offenbar eher Aufmerksamkeitsprozesse reflektiert als die eP3a (Escera et al., 1998). Abbildung 10a zeigt die EKP-Verläufe für die Novelty- und die Target-Bedingung an Fz, Cz und Pz sowie die Topografien der Potenziale im Zeitbereich der PCA-Komponenten eP3a, IP3a und P3b. Abbildung 10b gibt die rotierten Ladungen der drei P3-PCA-Komponenten und die jeweiligen Topografien der Faktorwerte für beide Bedingungen wieder.

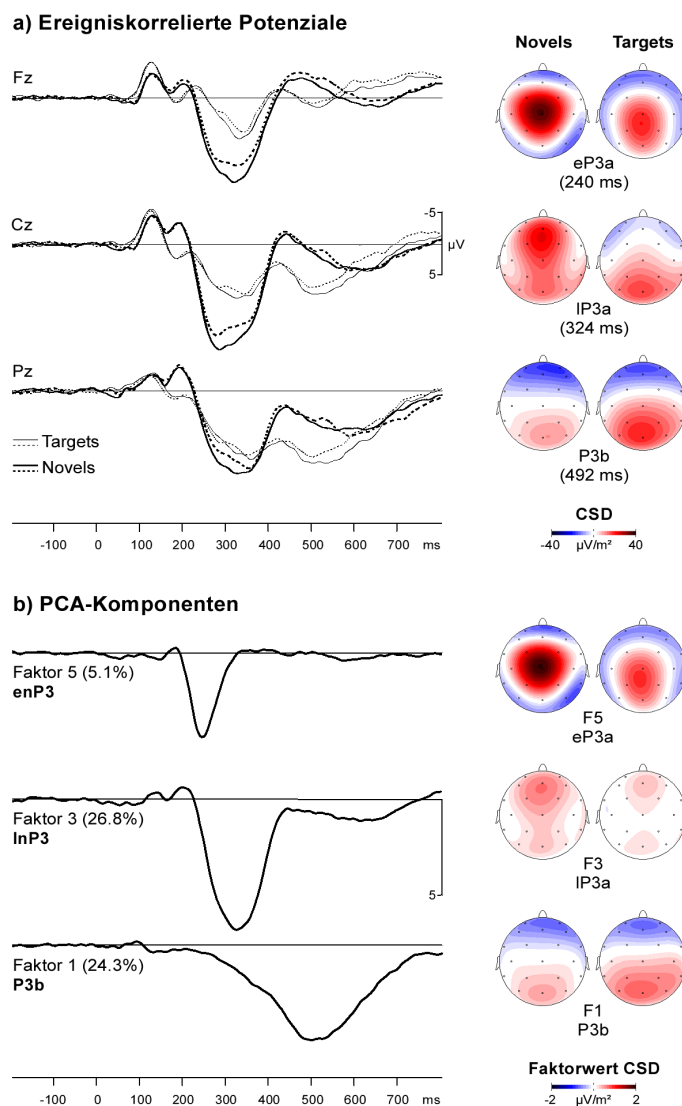


Abbildung 10. a) EKP an Fz, Cz und Pz (durchgezogene Linien: Block 1, gestrichelte Linien: Block 2) sowie *current source density* (CSD) Topografien der EKP der Potenziale im Zeitbereich der PCA-Komponenten eP3a, IP3a und P3b, getrennt für beide Bedingungen (Novels vs. Targets); b) Rotierte Ladungen der PCA-Faktoren und CSD-Topografien der entsprechenden Faktorwerte in beiden Bedingungen (N=72)

Zu Vergleichszwecken wurden die bei den ICA-korrigierten gemittelten EKP mittels BrainVision Analyzer 1.03 (Brain Products, München) die Baseline-to-Peak-Amplituden für eP3a (200-300 ms), IP3a (300-400 ms) und P3b (400-650 ms) bestimmt und hinsichtlich ihrer Reliabilität und ihren Interkorrelationen mit den PCA-Komponenten verglichen. Die Split-half-Reliabilitäten (Produktmomentkorrelationen zwischen Block 1 und 2) lagen für die PCA-Komponenten zwischen 0.51 und 0.86, für die Peak-Amplituden zwischen 0.46 und .82, wobei sich nur für die eP3a teilweise höhere Korrelationen für die Peak-Amplituden zeigten. Die Interkorrelationen zwischen eP3a, IP3a und P3b (Beträge der Produktmoment-

korrelationen an Fz, Cz und Pz, gemittelt über Blöcke 1 und 2) lagen für die PCA-Komponenten zwischen 0.01 und 0.44, für die Peak-Amplituden zwischen 0.17 und 0.81. Die PCA-Komponenten waren somit etwas reliabler als die Peak-Amplituden, vor allem zeigten sie einen wesentlich geringeren Überlappingsgrad und erwiesen sich daher als für nachfolgende Analysen besser geeignet.

Spontane Lidschlagrate

Lidschläge während der vier einminütigen Epochen mit geöffneten Augen in den Ruhemessungen beider Sitzungen wurden durch Inspektion mit dem BrainVision Analyser ausgezählt. Die Mediane über die vier Epochen wurden getrennt für die Sitzungen hinsichtlich potenziell konfundierender Variablen (Raumtemperatur und Luftfeuchte, Schlafdauer) residualisiert. Da sich bei den resultierenden Werte keine Unterschiede zwischen den Sitzungen ergaben (Wilcoxon-Test, $p=0.889$), wurden die Werte gemittelt, um ein Maß der tonischen Dopamin-Aktivität zu erhalten. Darüber hinaus wurden die Werte zur Minimierung des Einflusses demografischer Variablen hinsichtlich Alter und Geschlecht residualisiert, vor allem deshalb, weil Frauen eine höhere tonische EBR zeigten (Wilcoxon-Test, $p=0.008$). Die Residuen wurden schließlich Median-dichotomisiert, um eine als Faktor für Varianzanalysen geeignete Variable zu erhalten. Sechs Teilnehmer mussten bei dieser Prozedur ausgeschlossen werden, da sie laut Protokoll angegeben hatten, während der Messung Lidschläge vermeiden zu haben. Hinsichtlich der EBR standen damit für weitere Analysen je 33 Personen mit niedriger bzw. hohe EBR und damit vermutlich niedriger bzw. hoher tonischer Dopamin-Aktivität zur Verfügung.

Genotypisierung

Die DNA wurde aus mit Wattestäbchen gewonnenen Epithelzellen der Mundschleimhaut unter Verwendung des BuccalAmp-Systems (Epicentre Technologies, Madison, USA) gewonnen. Die Genotypisierung für den DRD4 Exon III Polymorphismus erfolgte wie bei Studie I nach dem Protokoll von Ebstein et al. (1996) bei der Arbeitsgruppe von Prof. Lesch in Würzburg (vgl. 3.2.2 und 3.3.2, *Genotypisierung*). Aufgrund funktioneller Überlegungen (s. 4.2.3, *Funktionalität von D4-Rezeptoren*) wurden nur die Teilnehmer für weitere Analysen ausgewählt, die den 4/4-Genotyp (N=25) oder den 4/7-Genotyp (N=21) aufwiesen.

Statistische Analysen

Die Berechnungen wurden mit SPSS 9.0 durchgeführt. Zur Analyse von Zusammenhängen zwischen Novelty P3 und Novelty Seeking sowie zwischen Lidschlagrate und Novelty Seeking bzw. Novelty P3 als Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit wurden Korrelationsanalysen durchgeführt, im letzteren Falle unter Verwendung des quantitativen, alters- und geschlechtsresidualisierten tonischen EBR-Maßes. Ein möglicher Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf die EBR wurde mittels Varianzanalyse für das quantitative und mittels χ^2 -Test für das dichotome EBR-Maß untersucht. Die Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation der Novelty P3 sowie mögliche differenzielle Effekte in Abhängigkeit von niedriger vs. hoher tonischer EBR wurde über Messwiederholungsvarianzanalysen analysiert. Dabei wurden, wenn erforderlich, Greenhouse-Geisser-korrigierte Freiheitsgrade und Signifikanzen verwendet. Die Details der Designs der einzelnen Varianzanalysen werden jeweils im folgenden Abschnitt „Ergebnisse“ beschrieben.

5.3.3 Ergebnisse

DRD4 Exon III Allel- und Genotyp-Häufigkeiten

Die Allelhäufigkeiten betrugen: 2-Repeat-Allel 6.9%, 3-Repeat 6.3%, 4-Repeat 60.8%, 5-Repeat 2.8%, 6-Repeat 0.7%, 7-Repeat 22.2% und 8-Repeat 0.7%. Die Genotyp-Häufigkeiten befanden sich im HWE ($\chi^2=14.32$, $df=21$, $p=0.856$). Die häufigsten Genotypen waren (absolute N in Klammern): 4/4 mit 34.7% (25), 4/7 mit 29.2% (21) und 2/4 mit 11.1% (8).

Zusammenhänge zwischen Novelty P3 und Novelty Seeking

Bei der Analyse von Zusammenhängen der beiden Maße der Responsivität zeigten sich bei Novelty Seeking lediglich Tendenzen zu höheren Novelty-P3-Amplituden an Pz (IP3a in der Novelty-Bedingung; s. Tabelle 15).

Tabelle 15. Korrelationen der Novelty P3 (IP3a) mit Novelty Seeking und seinen Subskalen

	Fz		Cz		Pz	
	PMK	RK	PMK	RK	PMK	RK
NS	.05	.04	.13	.12	.22	.23
NS1	.05	.08	.12	.09	.20	.17
NS2	.08	.03	.09	.09	.16	.19
NS3	.14	.13	.22	.24	.26	.27
NS4	-.12	-.11	-.07	-.07	.01	.04

Anmerkungen. Novelty P3 = IP3a-Faktorwerte in der Novelty-Bedingung; PMK = Produktmomentkorrelationen; RK = Rangkorrelationen; kursiv: $p < 0.10$; fettgedruckt: $p < 0.05$ (N: 66-70)

Bei den Subskalen ergab sich nur bei NS3 ein systematischer Zusammenhang mit der IP3a an Pz (Produktmoment-/Rangkorrelation: .26/.27, $p < 0.05$), schwächer ausgeprägt auch an Cz (.22, $p < 0.10$ /.25, $p < 0.05$). Geschlechtsgetrennte Korrelationsanalysen zeigten, dass sich bei der größeren Gruppe der Frauen (N: 41-44) keinerlei Zusammenhänge zwischen Novelty P3 und Novelty Seeking feststellen ließen ($p > 0.05$). Bei Männern (N: 23-26) zeigten sich hingegen nach Cohen (1988) mittlere Korrelationen der Novelty P3 an Pz mit Novelty Gesamtwert (Produktmoment-/ Rangkorrelation: 0.43/0.35, $p < 0.05$), NS1 (Exploratory Excitability, .41/.34, $p < 0.05$) und NS3 (Extravagance, .38, $p < 0.10$ /.36, $p < 0.05$) sowie NS4 (Disorderliness, .36, $p < 0.10$ /.32, $p < 0.12$). Bei der eP3a in der Novelty-Bedingung fand sich lediglich für Pz eine Korrelation mit NS4 (Disorderliness, Produktmoment-/Rangkorrelation: -.24/-.28, $p < 0.05$). Bei den anderen Subskalen oder dem Gesamtwert ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. In geschlechtsgetrennten Analysen war auch die Korrelation der eP3a mit NS4 nicht signifikant.

Zusammenhänge zwischen Lidschlagrate und Maßen der Responsivität gegenüber Neuheit

EBR × Novelty Seeking. In der Gesamtstichprobe fand sich nur für NS1 (Exploratory Excitability) eine negative Korrelation mit der EBR (Produktmoment-/Rangkorrelation: -.24, $p < 0.10$ /.29, $p < 0.05$). Für die anderen Subskalen oder den Gesamtwert ergaben sich keine Zusammenhänge (s. Tabelle 16). Geschlechtsgetrennte Analysen ergaben bei Berücksichtigung von Tendenzen ($p < 0.10$) für Frauen, allerdings nur für Rangkorrelationen, tendenzielle Zusammenhänge der EBR mit NS1 ($r = -0.29$) und NS4 ($r = -0.28$). Bei Männern zeigte sich – nur für Produktmomentkorrelationen – ein tendenzieller Zusammenhang mit NS3 ($r = 0.37$).

EBR × Novelty P3. Die EBR wies keinerlei Zusammenhänge mit der IP3a in der Novelty Bedingung auf (alle $p > 0.10$; s. Tabelle 16), weder in der Gesamtstichprobe noch bei getrennter Analyse der weiblichen Teilstichprobe (alle $p > 0.10$). Bei Männern zeigten sich hingegen signifikante oder tendenzielle Zusammenhänge der EBR mit der Novelty P3, insbesondere an Cz (Produktmoment-/Rangkorrelationen: .57/.47, $p < 0.05$) und Pz (.42, $p < 0.05$ /.39, $p < 0.10$).

Tabelle 16. Korrelationen der Lidschlagrate mit Maßen der Responsivität auf Neuheit

		TPQ Novelty Seeking					Novelty P3		
		NS	NS1	NS2	NS3	NS4	Fz	Cz	Pz
EBR	PMK	-.13	-.24	-.01	-.02	-.11	.16	.08	.05
	RK	-.15	-.29	.01	.04	-.18	.17	.13	.07

Anmerkungen. EBR = Lidschlagrate (Mittel über 2 Messungen); PMK = Produktmomentkorrelationen; RK = Rangkorrelationen; kursiv: $p < 0.10$; fettgedruckt: $p < 0.05$; Novelty P3 = IP3a-Faktorwerte, Novelty-Bedingung; N: 65-66

Bei der eP3a in der Novelty-Bedingung fanden sich keine Zusammenhänge mit der EBR. In geschlechtsgetrennten Analysen zeigte sich hier jedoch bei Männern eine hohe negative Korrelation der eP3a an Fz mit der EBR ($-.51, p<0.05/- .41, p<0.10$).

Einfluss des DRD4 Exon III Polymorphismus auf die EBR

Zur Analyse des Einflusses des DRD4 Exon III Genotyp (4/4- vs. 4/7-Genotyp) auf die EBR wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Es ergab sich kein signifikanter Effekt des Polymorphismus auf die EBR ($F_{1,42}=0.002, p=0.966, \eta^2<0.001$). Ein χ^2 -Test zur Überprüfung dieses Resultates bei den dichotomisierten EBR-Werten ergab keine Häufigkeitsunterschiede in den DRD4 Exon III 4/4- oder 4/7-Genotypen bei Personen mit hoher oder niedriger EBR ($\chi^2=1.00, df=1, p=0.316$). Die EBR konnte daher sinnvoll mit dem DRD4 Exon III Genotyp als Faktor in weiterführende Varianzanalysen einbezogen werden.

Differenzielle Einflüsse von DRD4 Exon III auf die Novelty P3

Einflüsse des DRD4 Exon III Polymorphismus und der EBR auf die Novelty P3 wurden mit zwei getrennten Messwiederholungsvarianzanalysen für eP3a und IP3a Faktorwerte *in der Novelty-Bedingung* analysiert. Die Innersubjektfaktoren waren dabei jeweils die entsprechenden PCA-Faktorwerte an den drei Positionen Fz, Cz und Pz in den Blöcken 1 und 2. Die Zwischensubjektfaktoren waren DRD4 Exon III Genotyp (4/4 vs. 4/7) und EBR (niedrig vs. hoch). Alter und Geschlecht wurden als Kovariaten in die Analysen einbezogen.

Für die eP3a ergaben sich keinerlei signifikante Inner- oder Zwischensubjekteffekte (alle $p>0.05$). Für die IP3a ließ sich ein signifikanter Interaktionseffekt Position \times Alter beobachten ($F_{1.5,55.1}=4.00, p=0.036, \eta^2=0.10$), der einen positiven Zusammenhang zwischen Alter und der IP3a an Fz widerspiegelte. Es zeigten sich keine Haupteffekte von EBR und DRD4 Exon II Genotyp (beide $p>0.05$). Es ergab sich hingegen ein signifikanter Interaktionseffekt EBR \times DRD4 Exon III Genotyp ($F_{1,38}=7.32, p=0.010, \eta^2=0.16$): In der Gruppe der Personen mit niedriger EBR wiesen diejenigen Personen mit dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp eine höhere IP3a auf neue Geräusche auf als diejenigen Personen mit dem 4/4-Genotyp. In der Gruppe der Personen mit hoher EBR ergab sich deskriptiv eine umgekehrte Beziehung (s. Abbildung 11a). In für die beiden EBR-Gruppen getrennten Varianzanalysen zeigte sich nur in der Gruppe der Personen mit niedriger EBR ein signifikanter Unterschied zwischen den DRD4 Exon III Genotyp-Gruppen ($F_{1,16}=5.15, p=0.037, \eta^2=0.24$).

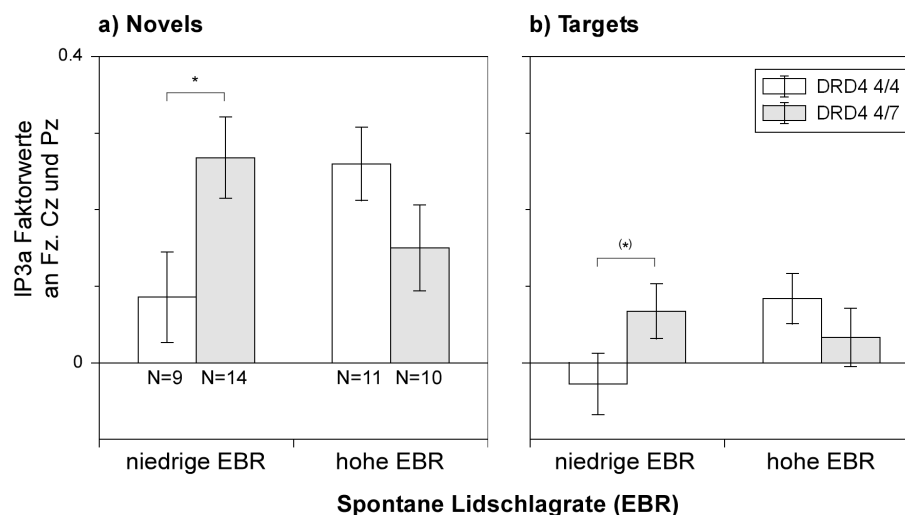


Abbildung 11. Novelty P3 (IP3a) Faktorwerte \pm Standardfehler über Fz, Cz und Pz, gruppiert nach niedriger vs. hoher Lidschlagrate (EBR) und DRD4 exon III 4/4- vs. 4/7-Genotype, für a) Novelty- und b) Targetbedingung; * $p=0.037$, (*) $p=0.057$

Es fanden sich keine signifikanten Zwischensubjekt-Kovariateneffekte, obwohl bei Geschlecht ein zumindest tendenzieller Einfluss auf die IP3a feststellbar war ($F_{1,38}=3.98$, $p=0.053$, $\eta^2=0.10$), der sich auf höhere IP3a Faktorwerte bei Frauen zurückführen ließ.

Zur Überprüfung der Spezifität der beobachteten Interaktion EBR \times DRD4 Exon III Genotyp für die Novelty-Bedingung wurden analog zu oben Messwiederholungsvarianzanalysen mit den eP3a bzw. IP3a Faktorwerten *in der Target-Bedingung* durchgeführt. Neben dem Interaktionseffekt Position \times Alter ($F_{1.4,54.6}=4.61$, $p=0.023$, $\eta^2=0.11$) ergaben sich ein signifikanter Positions-Haupteffekt ($F_{1.4,54.6}=3.99$, $p=0.036$, $\eta^2=0.10$; niedrigere IP3a Faktorwerte an Pz) und ein Interaktionseffekt Block \times Position \times Alter ($F_{1.31,49.7}=4.77$, $p=0.025$, $\eta^2=0.11$; der positive Zusammenhang zwischen Alter und den IP3a Faktorwerten an Fz zeigte sich nur in Block 1). Es fanden sich keine signifikanten Haupt oder Interaktionseffekte für den Zwischensubjekt-Vergleich (alle $p>0.05$); die EBR \times DRD4 Exon III Genotyp Interaktion war jedoch zumindest tendenziell signifikant ($F_{1,38}=3.90$, $p=0.056$, $\eta^2=0.09$; s. Abbildung 11b). Für die eP3a in der Target-Bedingung ergaben sich keine signifikanten Effekte (alle $p>0.05$).

In weiteren Analysen wurde untersucht, ob sich Effekte der EBR und/oder des DRD4 Exon III Genotyps auf die P3b Faktorwerte feststellen lassen. In entsprechenden Messwiederholungsvarianzanalysen zeigten sich jedoch weder für die Novelty- noch für die Target-Bedingung signifikante Haupt- oder Interaktionseffekte der beiden Faktoren (alle $p>0.05$).

5.3.4 Diskussion

Das primäre Ziel von Studie III war die weitere Klärung der funktionellen und verhaltensmäßigen Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus durch eine Untersuchung seines Einflusses auf die auditorisch evozierte Novelty P3, die vermutlich aufmerksamkeitsbezogene Informationsverarbeitungsprozesse unter anderem im anterioren Gyrus cinguli reflektiert. Zusätzlich sollten additive und interaktive Einflüsse der tonischen Dopamin-Aktivität, erfasst über die spontane Lidschlagrate (EBR) auf die Novelty P3 untersucht werden. Weitere Fragen betrafen Zusammenhänge zwischen der Novelty P3 und Novelty Seeking als zweier Maße der Responsivität auf Neuheit sowie zwischen der EBR und Novelty Seeking.

Zu letzteren beiden Punkten ergaben sich unsystematische, über Zusammenhangsmaße und Teilstichproben hinweg instabile Ergebnisse. Lediglich bei Männern ließen sich mittlere, teils aber nur tendenziell signifikante Korrelationen zwischen Novelty Seeking bzw. einzelnen Subskalen und der Novelty P3 im Sinne der IP3a in der Novelty-Bedingung feststellen, allerdings nur für den posterioren Aspekt der Novelty P3 (vgl. die topografischen Darstellungen in Abbildung 10). Da eine vergleichbare Untersuchung bisher nicht vorliegt, erscheint eine Interpretation des Befundes eines geschlechts- und regionsspezifischen Zusammenhangs zwischen Novelty P3 und Novelty Seeking als verfrüht, so dass Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten bleiben. Nichtsdestoweniger deuten diese Befunde darauf hin, dass es sich bei der Novelty P3 zwar um einen Endophänotyp der Responsivität gegenüber Neuheit handeln mag, nur eingeschränkt aber um einen Endophänotyp, der Novelty Seeking spezifische Verhaltenstendenzen auf neurobiologischer Ebene abbildet.

Hinsichtlich eines Zusammenhangs der EBR mit Novelty Seeking zeigten sich lediglich für die Subskala NS1 (Exploratory Excitability) Hinweise auf eine Modulation durch die von der EBR vermutlich indizierten tonischen Dopamin-Aktivität. Obwohl eine solche Beziehung vor dem Hintergrund der Annahme einer niedrigen tonischen Dopamin-Aktivität als Grundlage einer hohen Ausprägung in Novelty Seeking und insbesondere ein Zusammenhang mit NS1 als der Subskala mit dem engsten Bezug zur Responsivität gegenüber Neuheit sinnvoll ist, finden sich über Zusammenhangsmaße und Teilstichproben hinweg instabile Ergebnisse. Daher erfordert eine Interpretation dieser Befunde auch hier eine Bestätigung der Resultate in weiteren Studien. Es ist jedoch festzuhalten, dass auch Studien I und II auf die Gültigkeit der Annahme einer dopaminergen Modulation von NS1 hindeuten.

Bezüglich eines Zusammenhanges zwischen EBR und der Novelty P3 ließen sich für die Gesamtstichprobe und die weibliche Teilstichprobe keinerlei signifikante Korrelationen feststellen, obwohl sich bei Männern sowohl für die IP3a wie auch die eP3a in der Novelty-Bedingung teilweise signifikante Zusammenhänge ergaben. Auch in Varianzanalysen fanden sich keine Hinweise auf einen Einfluss der EBR auf die Novelty P3. Ebenso war für den DRD4 Exon III Genotyp kein Haupteffekt auf die Novelty P3 feststellbar, weder für die frühe noch für die späte Subkomponente (eP3a bzw. IP3a in der Novelty-Bedingung).

Es fand sich jedoch eine signifikante Interaktion der EBR mit dem DRD4 Exon III Genotyp: Unter den Personen mit *niedriger* EBR und damit vermutlich niedriger tonischer Dopamin-Aktivität zeigten Personen mit dem 4/7-Genotyp eine signifikant höhere IP3a in Antwort auf neue Reize als Personen mit dem 4/4-Genotyp. Bei Personen mit einer *hohen* EBR ergab sich – deskriptiv – ein umgekehrtes Muster. Diese Interaktion zeigte sich insbesondere für die frontozentral maximale IP3a auf neue Reize, die aufmerksamkeitsbezogene Prozesse vermutlich stärker widerspiegelt als die zentral maximale eP3a (Escera et al., 1998). Die Interaktion ließ sich jedoch in der Tendenz auch für die IP3a auf Targetreize beobachten.

Dies deutet darauf hin, dass es eher die Verarbeitung von Salienz oder Abweichung als von Neuheit *per se* ist, die durch einen interaktiven Einfluss tonischer Dopamin-Aktivität und genetischer Variation in DRD4 Exon III moduliert wird. Vor dem Hintergrund des Modells von Grace (1991; 2000) legen die Befunde folgende Interpretation nahe: Eine *erhöhte phasische Ansprechbarkeit* dopaminerger Neurone infolge verringerter tonischer Dopamin-Freisetzung und eine gleichzeitig *verringerte D4-Rezeptor-vermittelte Hemmung* der Erregbarkeit von glutamatergen und GABAergen Neuronen bei Vorliegen des DRD4 Exon III 4/7-Genotyps resultiert in einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit durch salienten oder abweichenden Input, das heißt von Novels (und Targets).

Unter der Annahme, dass der anteriore Gyrus cinguli als wesentlicher Generator der Novelty P3 aufgefasst werden kann (Dien et al., 2003, Debener et al., in Druck), lässt sich diese Interpretation einbetten in den Kontext von Theorien zur Rolle dieser Struktur bei der Modulation von Aufmerksamkeits- und exekutiven Kontrollprozessen (Posner, 1994; Botvinick et al., 2001). Insbesondere würde die stärkere Aktivierung dieser Struktur bei größerem Konflikt (Carter et al., 1999; Botvinick et al., 2001) und mithin größerer Abweichung von der Erwartung im Sinne eines *prediction error* (Schultz, 1998; vgl. 2.1.2) erklären, weshalb

sich die Interaktion von EBR und DRD4 Exon III Genotyp im Novelty-Oddball-Paradigma sowohl bei der IP3a auf die hoch salienten neuen Reize (=Novelty P3) wie auch, wenngleich in geringerem Maße, bei der IP3a auf die weniger salienten, bezüglich der häufigen Standard-Reize allerdings abweichenden, seltenen Targetreize beobachten lässt.

Eine solche Interpretation setzt allerdings voraus, dass es sich bei diesen Befunden um *richtig positive Ergebnisse* handelt. Bei einer entsprechenden Beurteilung der Ergebnisse muss zunächst das Problem der multiplen Testung berücksichtigt werden. In den Varianzanalysen zur Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus und differenzieller Effekte in Abhängigkeit von der EBR als zweitem Faktor wurden zwei Haupteffekte und eine Interaktion auf Signifikanz geprüft. Die entsprechenden Analysen wurden jedoch für beide Subkomponenten der Novelty P3 durchgeführt. Zwar ist nach Escera et al. (1998) und auch unter Berücksichtigung der differenziellen Topografie von IP3a und eP3a davon auszugehen, dass sich aufmerksamkeitsbezogene Verarbeitung von Neuheit unter Beteiligung des anterioren Gyrus cinguli eher in der IP3a widerspiegelt; die Frage unterschiedlicher funktioneller Bedeutung und verschiedener Generatoren von P3a-Subkomponenten ist jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Die hypothesenbezogenen Analysen wurden daher für beide Komponenten durchgeführt. Auf dem entsprechenden Bonferroni-adjustierten Signifikanzniveau von $\alpha' = 0.05/6 = 0.0083$ ist der Interaktionseffekt von EBR und DRD4 Exon III Genotyp auf die IP3a in der Novelty Bedingung ($p = 0.010$) statistisch nur noch tendenziell bedeutsam.

Anders als statistische Signifikanz ist die praktische Bedeutsamkeit eines Effektes jedoch unabhängig von der Stichprobengröße. Die beobachtete Interaktion erklärt 16% der Varianz in den IP3a Faktorwerten in der Novelty-Bedingung, was nach Cohen (1988) als starker Effekt anzusehen ist. Die Bedeutsamkeit des vorliegenden Ergebnisses wird zudem durch Befunde einer Untersuchung unterstrichen, die im Rahmen einer Kooperation mit der Professur für Allgemeine Psychologie der TU Dresden unter Verwendung der selben Stichprobe durchgeführt wurde (Dreisbach et al., in Druck). In dieser Studie bearbeiteten die Teilnehmer eine Wahlreaktionszeitaufgabe mit interferierenden Distraktoren (vgl. Dreisbach & Goschke, 2004), bei der zwischen konkurrierenden Aufgabenstellungen gewechselt werden musste und welche somit die Untersuchung kognitiver Kontrollprozesse erlaubt. Eines der Ergebnisse dieser Untersuchung, dass unter den Teilnehmern mit einer niedrigen EBR diejenigen mit dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp bessere Leistungen im Sinne kürzerer Reaktionszeiten in einer experimentellen Bedingung zeigten, die eine Aufmerksamkeitsfo-

kussierung auf bekannte, vor Instruktionswechsel jedoch irrelevante Stimuli bei Anwesenheit neuer Reize erforderte. Bei Teilnehmern mit hoher EBR zeigte sich hingegen ein umgekehrtes Muster. Dies bedeutet, dass diejenigen Personen, bei denen im Novelty-Oddball-Paradigma eine stärkere IP3a in Antwort auf abweichende und insbesondere neue Reize feststellbar war, im Paradigma zum Anforderungswechsel von Dreisbach et al. (in Druck) eine effizientere inhibitorische Kontrolle in Antwort auf neue, irrelevante Reize zeigten.

Dies steht zunächst im Widerspruch zur oben angestellten Interpretation einer höheren kortikalen Erregbarkeit auf neue bzw. abweichende Reize bei niedriger tonischer Dopamin-Aktivität (indiziert durch eine niedrige EBR) und verringerten D4-Rezeptor-vermittelten Hemmungsprozessen: Insofern eine kürzere Reaktionszeit in der geschilderten Bedingung des Paradigmas von Dreisbach et al. (in Druck) als Ausdruck einer verringerten *Ablenkbarkeit* durch neue Reize aufgefasst werden kann (vgl. Dreisbach & Goschke, 2004), sollten Personen mit niedriger EBR und dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp im Novelty-Oddball-Paradigma eher eine verringerte IP3a auf neue Reize zeigen. Sofern es allerdings, wie ebenfalls oben angenommen, auch oder insbesondere die *Salienz* der Reize ist, auf die Personen mit niedriger EBR und dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp im Novelty-Oddball-Paradigma mit einer höheren IP3a reagieren, ließen sich die kürzeren Reaktionszeiten dieser Gruppe bei Dreisbach et al. (in Druck) auch wie folgt erklären: Da die entsprechende Aufgabe eine Aufmerksamkeitsfokussierung auf bekannte, vor Instruktionswechsel jedoch irrelevante Stimuli bei Anwesenheit neuer Reize erforderte, ist es möglich, dass diese Stimuli gerade infolge ihrer Bekanntheit eine höhere Salienz aufwiesen als die nach Instruktionswechsel dargebotenen Distraktorbuchstaben, die zwar in einer neuen Farbe erschienen, aber vermutlich in ihrer Eigenschaft als Buchstaben keine wesentlich höhere Salienz aufweisen.

Im Sinne einer Alternativerklärung für den oben angesprochenen Widerspruch zwischen den Befunden der vorliegenden Studie und der Arbeit von Dreisbach et al. (in Druck) ist allerdings festzuhalten, dass die beiden Paradigmen in mehreren Aspekten nicht vergleichbar sind. So wurden beim Novelty-Oddball-Paradigma keine Reaktionsmaße erhoben (es wurde lediglich eine Zählinstruktion für die Targets gegeben), während beim Paradigma von Dreisbach et al. (in Druck) keine elektrokortikalen Maße erfasst wurden. Die Anforderungen in beiden Paradigmen waren darüber hinaus sehr unterschiedlich. Tatsächlich wurden die Paradigmen zwar bei derselben Stichprobe, aber vor dem Hintergrund unterschiedlicher Fragestellungen eingesetzt. Die Gemeinsamkeit beider Paradigmen bildet

jedoch der Umstand, dass die kognitiven Kontrollprozesse, die von Dreisbach et al. (in Druck) untersucht wurden, konsistent mit der Funktion des anterioren Gyrus cinguli in Verbindung gebracht wurden (Carter et al., 1999; Botvinick et al., 2001). Zudem zeigen Befunde von Barcelo, Periáñez und Knight (2002), dass auch ein Aufgabenwechsel wie bei Dreisbach et al. (in Druck) – in diesem Falle beim Wisconsin Card Sorting Test – eine frontozentral maximale P3a evoziert.

Obwohl somit die von der Novelty P3 reflektierten Aufmerksamkeitsprozesse und die kognitiven Kontrollprozesse bei Dreisbach et al. (in Druck) nicht gleichgesetzt werden können, unterstützt die Koinzidenz eines interaktiven Effektes der tonischen Dopamin-Aktivität und des DRD4 Exon III Genotyps auf die Novelty P3 wie auch auf kognitive Kontrollprozesse die Annahme, dass der anteriore Gyrus cinguli als ein Hauptprojektionsareal mesokortikaler Dopamin-Neuronen und eine der Regionen mit der höchsten Dichte von D4-Rezeptoren eine wesentliche Rolle bei der Verarbeitung von Abweichung bzw. Salienz spielt. Zudem liefern diese Befunde weitere Hinweise für die Gültigkeit der Annahme, dass die Novelty P3 einen Indikator von Aufmerksamkeitskontrollprozessen darstellt (Daffner et al., 2000; Friedman et al., 2001), wenngleich Prozesse der Verhaltenshemmung ebenfalls einen Beitrag zur Novelty P3 leisten könnten (Goldstein et al., 2002; Dien et al., 2003).

Die angestellten Erklärungsversuche müssen jedoch insofern als vorläufig angesehen werden, als gegenwärtig eine eindeutige Charakterisierung der funktionellen Rolle von D4-Rezeptoren noch aussteht. So scheinen D4-Rezeptoren sowohl direkte als auch indirekte inhibitorische Effekte auf die kortikale Erregbarkeit auszuüben, wobei direkte Effekte auf die Einflüsse von unmittelbar an Pyramidenzellen lokalisierte D4-Rezeptoren zurückgehen können, während die indirekten Effekte die Wirkung von D4-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen betreffen (Wedzony et al., 2000). Darüber hinaus ist gegenwärtig ungeklärt, welchen Nettoeffekt eine Hemmung GABAerger Aktivität durch D4-Rezeptoren (Wang et al., 2002) und glutamaterger Aktivität (Rubinstein et al., 2001) hat, wenngleich ein insgesamt hemmender Effekt nahe liegt (vgl. 4.2.3). Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass die Befunde zur physiologischen Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus auf eine allenfalls geringe Hemmung der Effizienz der Produktion von cAMP bei Vorliegen des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels hindeuten und andere Wirkmechanismen zwar vermutet, bisher jedoch nicht belegt worden sind (vgl. Oak et al., 2001). Eine klarere Interpretation der Befunde aus Studie III erfordert mithin eine eingehendere Klärung der angesprochenen Probleme.

6 Abschließende Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Beitrag zur Klärung der Frage geleistet werden, welche Bedeutung genetischer Variation im Dopamin-D4-Rezeptor-Gen bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit zukommt. Dabei lag der Schwerpunkt zunächst auf Einflüssen einzelner genetischer Polymorphismen auf die differenzielle Ausprägung in der Temperamenteigenschaft Novelty Seeking sowie in verwandten Konstrukten. Der Fokus wurde im Verlauf des Forschungsprojekts in zweierlei Hinsicht erweitert: Es wurde die Bedeutung interaktiver Effekte des DRD4 Exon III Polymorphismus mit weiteren endogenen Einflussfaktoren auf die Responsivität gegenüber Neuheit untersucht, wobei zum einen zusätzliche genetische Polymorphismen und zum anderen die spontane Lidschlagrate als Indikator dopaminerger Aktivität untersucht wurden. Darüber hinaus wurde die Responsivität gegenüber Neuheit auf endophänotypischer Ebene über die Novelty P3 im akustisch evozierten Potenzial operationalisiert. Die wesentlichen Erträge der einzelnen Untersuchungen sollen im Folgenden zusammenfassend diskutiert werden.

6.1 Zusammenfassende Diskussion der Erträge des Forschungsprojektes

Ausgehend von den Befunden von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) fokussierte das Forschungsprojekt zunächst auf die weitere Absicherung der Assoziation des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking. Zusätzlich wurden mögliche differenzielle Effekte des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Subkonstrukte von Novelty Seeking und auf überlappende Konstrukte wie Sensation Seeking, Impulsivität oder Extraversion untersucht. Damit sollte auch ein Beitrag zur Validierung der Annahme einer primär dopaminergen Modulation von Novelty Seeking geleistet werden, um ein erweitertes Verständnis neurobiologischer Einflüsse auf individuelle Unterschiede zu erlangen.

6.1.1 Ergebnisse des ersten Projektteils

In der Voruntersuchung konnten die Befunde von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) klar repliziert und dahingehend erweitert werden, dass das Muster der Assoziationen des DRD4 Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking Subskalen sowie mit verwandten Skalen darauf hindeutete, dass sich der Polymorphismus offenbar stärker auf individuelle Unterschiede in *approach*-orientierten Aspekten von Novelty Seeking bzw. in Extraversion auswirkt. Die Gültigkeit dieser Annahme konnte in Studie I jedoch nicht erhärtet werden: Erwartete Effekte zeigten sich für den TPQ lediglich bei NS1 (Exploratory Excitability) sowie bei RD2 (Persistence). Obwohl beide Ergebnisse inhaltlich sinnvoll sind und mit Annahmen zu einer stärkeren Responsivität gegenüber Neuheit bei gleichzeitiger erhöhter Ablenkbarkeit in Einklang stehen, muss festgehalten werden, dass beide Resultate stark eingeschränkte Aussagekraft besitzen: Der Effekt bei NS1 fand sich nur bei nonparametrischer Testung und nur beim Vergleich von Trägern und Nichtträgern des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels, und letzteres trifft auch für den Effekt bei RD2 zu. Zudem konnten die Annahmen zu differenziellen Effekten des DRD4 Exon III Polymorphismus auch in einer unabhängigen Studie nicht bestätigt werden (Persson et al., 2000).

Dieses zunächst ernüchternde Ergebnis unterstreicht einmal mehr, dass die Erwartungen an die Molekulargenetik individueller Unterschiede, die sich mit Befunden wie denen von Ebstein et al. (1996) und Benjamin et al. (1996) oder von Lesch et al. (1996) zu einer Assoziation von 5-HTTLPR mit Neurotizismus verbanden, vor dem Hintergrund aktueller Entwicklungen zu relativieren sind. Wenngleich zwar letztere Assoziation eines einzelnen genetischen Polymorphismus mit einem über Selbstbeschreibung erfassten Trait insgesamt durchaus als bedeutsam anzusehen ist (vgl. Sen et al., 2004), stellt dieser Befund bisher noch eher die Ausnahme als die Regel dar. Für einen bedeutsamen Haupteffekt des DRD4 Exon III Polymorphismus auf die Responsivität gegenüber Neuheit im Sinne einer Modulation der Ausprägung in Novelty Seeking liegt hingegen angesichts (i) der Vielzahl von Negativbefunden und einer Reihe methodischer Schwierigkeiten in einzelnen Studien (vgl. etwa Baron et al., 1998; Paterson, Sunohara & Kennedy, 1999) sowie (ii) der Ergebnisse von Meta-Analysen, die insgesamt keinen Effekt des Polymorphismus auf Novelty Seeking ermittelten (Schinka et al., 2002; Kluger et al., 2002; Munafò et al., 2003), gegenwärtig keine ausreichende empirische Basis vor.

Schon in den Meta-Analysen wurde jedoch auf die wahrscheinliche Wirkung von Moderatorvariablen hingewiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher erörtert, welche Erklärungen sich für die diskrepanten Befunde zu Effekten des DRD4 Exon III Polymorphismus finden lassen. Eine derartige Erklärungsmöglichkeit ist darin zu sehen, dass der Polymorphismus selbst keinen Einflussfaktor auf Novelty Seeking darstellt, sondern lediglich einen Marker, der nahe bei einem beeinflussenden Polymorphismus liegt. Diese Annahme erfuhr Unterstützung durch die Identifikation eines Polymorphismus in der Promotorregion von DRD4: Eine C→T Basensubstitution an Nukleotidposition -521, die zu geringerer Transkriptionseffizienz von DRD4 führt (Okuyama et al., 1999; 2000), wurde ebenfalls mit Novelty Seeking in Verbindung gebracht (Okuyama et al., 2000; Ronai et al., 2001).

Studie I befasste sich daher zusätzlich mit der Frage, ob das Auffinden eines Effektes des DRD4 Exon III Polymorphismus rückführbar sein kann auf die Wirkung des DRD4 -521C/T Polymorphismus. In keiner der Analysen in Studie I ließ sich jedoch ein Effekt des DRD4 -521C/T Polymorphismus auf Novelty Seeking oder andere Eigenschaften feststellen, und es ergaben sich keine Interaktionen oder Haplotypassoziationen bei gemeinsamer Analyse mit dem DRD4 Exon III Polymorphismus. Auch in weiteren Untersuchungen konnte der Befund einer Assoziation des DRD4 -521C/T Polymorphismus mit Novelty Seeking nicht bestätigt werden (Ekelund et al., 2001; Jönsson et al., 2002; Strobel et al., 2003c). Haupteffekte des DRD4 Exon III Polymorphismus auf Novelty Seeking oder ihr Fehlen in verschiedenen Untersuchungen sind somit offenbar nicht durch die Wirkung des DRD4 -521C/T Polymorphismus erklärbar.

Ausgehend von einer Analyse der Probleme bei Assoziationsstudien und einer Aufarbeitung der bis dato vorliegenden Befunde zur Lokalisation und Funktionalität von D4-Rezeptoren bzw. des DRD4 Exon III Polymorphismus ließen sich weitere Erklärungsmöglichkeiten ausmachen. Zwei verfolgenswerte Ansätze zur Klärung der Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit bildeten die Grundlage des zweiten Teils des hier dargestellten Forschungsprojektes.

6.1.2 Ergebnisse des zweiten Projektteils: Studie II

So befasste sich Studie II mit der Frage, inwieweit Effekte des DRD4 Exon III Polymorphismus als nur einem unter mehreren potenziellen Einflussfaktoren auf individuelle Unter-

schiede in Novelty Seeking unter Berücksichtigung weiterer genetischer Polymorphismen beobachtbar sind. Ausgehend von Befunden von Benjamin et al. (2000a) wurde die Stichprobe aus Studie I reanalysiert, um die Hypothese zu prüfen, dass signifikante Unterschiede in Novelty Seeking zwischen Trägern und Nichtträgern des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels nur unter denjenigen Personen feststellbar sind, die den mit effizientem Serotonin-Reuptake assoziierten 5-HTTLPR l/l Genotyp und den mit höherem Dopamin-Abbau assoziierten COMT val/val Genotyp aufweisen. Diese Hypothese konnte klar bestätigt werden. Zudem zeigte sich bei Einbezug aller drei Polymorphismen in Varianzanalysen ein signifikanter Haupteffekt von DRD4 Exon III bei Novelty Seeking und bei Exploratory Excitability. Die Befunde unterstreichen somit, dass Assoziationsstudien bei simultaner Betrachtung mehrerer genetischer Polymorphismen, von denen jeder einzelne jeweils weder notwendig noch hinreichend für das Zustandekommen bestimmter Eigenschaftsausprägungen ist, einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung molekulargenetischer Einflüsse auf individuelle Unterschiede leisten können.

Mit Studie II bzw. der daraus hervorgegangenen Publikation (Strobel et al., 2003b) liegt eine der wenigen Replikationen epistatischer Effekte genetischer Polymorphismen vor. Zudem liefern die unter 5.2.4 aufgezeigten Erklärungsmöglichkeiten der beobachteten Modulation des Effektes des DRD4 Exon III Polymorphismus durch den 5-HTTLPR l/l und den COMT val/val Genotyp auf der Basis des Modells von Grace (1991; 2000) zu tonischen und phasischen Dopamin-Effekten Aufschlüsse über mögliche neurobiologische Mechanismen der Beeinflussung von Novelty Seeking.

6.1.3 Bedeutung tonischer und phasischer Dopamin-Effekte

Unter 5.2.4 wurde erörtert, dass unter der Annahme tonischer hemmender Einflüsse von Serotonin insbesondere auf mesolimbokortikale Dopamin-Neurone (Gervais & Rouillard, 2000; Di Matteo et al., 2001) eine effiziente Serotonin-Transporter-Funktion bei Vorliegen des 5-HTTLPR l/l Genotyps in einer verringerten tonischen Feuerrate dopaminerger Neurone und damit in geringerer Autorezeptor-vermittelter Hemmung der phasischen Dopamin-Freisetzung resultieren sollte. Dieser Effekt sollte bei gleichzeitigem Vorliegen des COMT val/val Genotyps, der nach Bilder et al. (2004) infolge erhöhten Dopamin-Abbaus zu einer Reduktion der tonischen Dopamin-Effekte auf subkortikaler Ebene sowie des Dopamin-Niveaus auf kortikaler, insbesondere präfrontaler Ebene führt, umso stärker sein. Der

vermutlich sehr geringe Effekt des Vorliegens des 7-Repeat-Allels auf die D4-Rezeptor-Funktion, der offenbar in verringerter phasischer Hemmung der cAMP-Produktion auf zellulärer Ebene (Ashgari et al., 1995) und der neuronalen Erregbarkeit besteht (s. 4.2.3), könnte unter diesen Bedingungen deutlicher zum Tragen kommen.

Prominente Theorien (s. z.B. Cohen et al., 2002) sehen in antagonistischen Effekten phasischer und tonischer Dopamin-Aktivität bei der Ausbildung, Aufrechterhaltung und Abschirmung sowie der Aktualisierung neuronaler Aktivierungsmuster, etwa im präfrontalen Kortex, eine wesentliche Voraussetzung für zielgerichtetes Verhalten. Insofern als verringerte tonische und erhöhte phasische Dopamin-Effekte zu einer Instabilität neuronaler Aktivierungsmuster und deren Anfälligkeit für Interferenz durch saliente Information führen, sollten die vermutlich verringerten tonischen und erhöhten phasischen Dopamin-Effekte bei gleichzeitigem Vorliegen von 5-HTTLPR l/l und COMT val/val Genotyp sowie DRD4 Exon III 7-Repeat-Allel zu einer erhöhten Responsivität gegenüber Neuheit im Sinne salienter abweichender Information sowie gegenüber mit appetitiver Wertigkeit versehener Information beitragen (s. Horvitz, 2000; Schultz, 1998).

Dies sind genau diejenigen Klassen von Stimuli, für die Personen mit hoher Ausprägung in Novelty Seeking nach Cloninger (1987) besondere Reaktivität aufweisen. Die vorliegende Arbeit liefert somit auch Umriss für eine Rekonzeptualisierung der Theorie des Novelty Seeking (die seit ihrer Formulierung kaum Aktualisierung auf neurobiologischer Ebene erfahren hat) auf der Basis von neurobiologischen Befunden und Annahmen, etwa zur Dopamin-Antwort als *prediction error signal* sowie zu tonischen stabilisierenden und phasischen flexibilisierenden Dopamin-Effekten innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerkes. Einer solchen Rekonzeptualisierung würde insofern ein besonderer Wert zukommen, als damit eine Vielzahl von Forschungsarbeiten, die auf Cloningers Theorie aufbauen, auf eine besser abgesicherte empirische Basis und ein leistungsfähigeres theoretisches Fundament gestellt werden könnten.

6.1.4 Ergebnisse des zweiten Projektteils: Studie III

Die Tragfähigkeit solchermaßen aktualisierter Annahmen zu niedrigen tonischen und erhöhten phasischen Dopamin-Effekten auf eine erhöhte Responsivität gegenüber Neuheit wird auch von den Befunden aus Studie III unterstrichen. Vor dem Hintergrund des Anlie-

gens, die Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus bei der Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit weiter aufzuklären, wurde in Studie III untersucht, inwieweit die Novelty P3 des akustisch evozierten Potenzials als ein Endophänotyp der Responsivität gegenüber Neuheit Einflüssen des DRD4 Exon III Polymorphismus unterliegt.

Es konnte kein Haupteffekt des Polymorphismus auf die Novelty P3 als einem vermutlich von anterioren Gyrus cinguli generierten Signal der aufmerksamkeitsbezogenen Reizverarbeitung festgestellt werden. Es fand sich jedoch eine signifikante Interaktion der spontanen Lidschlagrate als einem Maß tonischer Dopamin-Aktivität mit dem DRD4 Exon III Genotyp: Unter den Personen mit niedriger Lidschlagrate und damit vermutlich niedriger tonischer Dopamin-Aktivität zeigten Personen mit dem 4/7-Genotyp eine signifikant höhere frontozentral maximale Novelty P3 in Antwort auf neue Reize als Personen mit dem 4/4-Genotyp. Diese Interaktion ließ sich in der Tendenz auch für das entsprechende ereignis-korrelierte Potenzial auf Targetreize beobachten. Dies deutet darauf hin, dass niedrige tonische und erhöhte phasische Dopamin-Effekte bei Personen mit niedriger EBR und dem DRD4 Exon III 4/7-Genotyp einen Einfluss auf die Verarbeitung von Abweichung ausüben, wobei sich stärkere, aber nicht ausschließliche Effekte auf die kortikale Erregbarkeit durch neue Reize feststellen lassen. Unter Rekurs auf das Modell von Grace legen die Befunde des zweiten Projektteils folgende Erklärung nahe:

Eine erhöhte phasische neuronale Ansprechbarkeit innerhalb des kortiko-subkortiko-thalamischen Netzwerks infolge verringerter tonischer Dopamin-Freisetzung resultiert bei einer eingeschränkten D4-Rezeptor-vermittelten Hemmung der Erregbarkeit von glutamatergen und GABAergen Neuronen bei Vorliegen des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels bzw. des 4/7-Genotyps in einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit durch saliente bzw. abweichende Information.

Diese Aussage bildet das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit und kann als ein wichtiger Beitrag zur Klärung der funktionellen und verhaltenswirksamen Rolle des DRD4 Exon III Polymorphismus verstanden werden; dies insbesondere deshalb, weil Studie III nach Kenntnisstand des Verfassers als erste einen Effekt dieses Polymorphismus auf einen hypothetisch-deduktiv abgeleiteten Endophänotyp der kortikalen Erregbarkeit durch Neuheit aufzeigt. Nichtsdestoweniger bleibt eine Reihe von Fragen offen. Auf einige diesbezügliche Punkte soll im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

6.2 Offene Fragen

Im Hinblick auf eine Absicherung der im vorangegangenen Abschnitt vorgeschlagenen Erklärung ist neben einer Replikation der Befunde der Studien II und III die weitere Klärung von im Wesentlichen drei Problemkomplexen notwendig.

6.2.1 Erfassung der tonischen Dopamin-Aktivität

Den ersten Komplex bildet die Erfassung der tonischen Dopamin-Aktivität. Die spontane Lidschlagrate wurde hierfür als ökonomisch erfassbarer, noninvasiver Indikator vorgeschlagen. Die genauen neurobiologischen Mechanismen der Modulation der Lidschlagrate durch Dopamin sowie weitere Neurotransmitter sind jedoch noch unzureichend verstanden. Zudem bedarf es weiterer Untersuchungen zur Frage, ob die Lidschlagrate einen Indikator der allgemeinen zentralen Dopamin-Aktivität darstellt oder gegebenenfalls spezifisch die Aktivität innerhalb abgrenzbarer Dopamin-Systeme indiziert. Nicht zuletzt erweist sich die objektive Erhebung und Operationalisierung der Lidschlagrate als noch nicht abschließend geklärtes Problem. Ihre Erhebung über das VEOG unter Berücksichtigung paralleler Veränderungen im EEG, wie sie in Studie III vorgenommen wurde, ist als suboptimal einzustufen. Zum einen ist es erforderlich, die Teilnehmer zunächst über die Beweggründe der Erhebung im Unklaren zu lassen, was ein ethisches Problem darstellt. Vorerfahrung mit EEG-Studien könnte bei einigen Teilnehmern dennoch zur Unterdrückung von Lidschlägen geführt haben. Sofern dies wahrscheinlich war, wurden diese Teilnehmer von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen, dennoch können verzerrende Einflüsse nicht ausgeschlossen werden. Zum anderen wurden die Lidschläge visuell inspiziert und ausgezählt. Dabei können subjektive Verzerrungen auftreten. Ein Auszählen durch mehrere Personen ist hingegen unökonomisch, und es stellt sich die Frage, wie bei geringer Beurteilerübereinstimmung zu verfahren ist. Bei computerisierter Zählung der Lidschläge, etwa durch Verwendung des im BrainVision Analyzer implementierten Algorithmus von Gratton und Coles (Gratton, Coles & Donchin, 1983) oder anderer Algorithmen (z.B. eines Verfahrens von Ulrich Buhss, Technische Universität Dresden), ergaben sich jedoch in einer aktuellen Vorstudie deutlich geringere Lidschlaghäufigkeiten im Vergleich zu den – im Wesentlichen übereinstimmenden – Einschätzungen dreier Beurteiler.

Mit einigen dieser Punkte sowie alternativen Erfassungsmethoden wie Videoaufzeichnung oder Verwendung eines *eye tracker* befasst sich eine demnächst anlaufende Untersuchung in unserer Arbeitsgruppe. Es ist dennoch zu überlegen, ob in zukünftigen Studien trotz des damit verbundenen Aufwandes eine Bestimmung des Prolaktin-Niveaus erfolgen sollte, um validere Aussagen über die Dopamin-Aktivität zu ermöglichen (vgl. 5.3.1).

6.2.2 Differenzielle Funktionalität und Lokalisation von Novelty P3 Subkomponenten

Der zweite Problemkomplex betrifft die bisher noch unzureichend geklärte funktionelle Signifikanz der Novelty P3. Ihre Interpretation als Indikator von Aufmerksamkeitsprozessen wurde zu Recht als zu allgemein kritisiert (Goldstein et al., 2001). Alternative Erklärungsmöglichkeiten wurden diskutiert (s. z.B. Dien et al., 2004), bedürfen aber weiterer Studien. Der differenzielle interaktive Effekt von EBR und DRD4 Exon III Genotyp nur für die späte P3a-Subkomponente deutet auf eine funktionelle und lokalisatorische Differenzierung von Subkomponenten der Novelty P3 hin. Zu diesem Punkt liegen bisher jedoch nur wenige Arbeiten vor (z.B. Escera et al., 1998; Yago et al., 2003). Hier können weiterführende Studien ansetzen, etwa mit der Untersuchung möglicher differenzieller Habituationseffekte der P3a-Subkomponenten. Ebenso aufschlussreich können Studien zur Frage nach den Generatoren der Novelty P3 sein. In diesem Zusammenhang sollte unter Einsatz verbesserter methodischer Zugänge wie etwa der EEG/fMRI-Koregistrierung auch auf die Rolle weiterer Komponenten innerhalb eines Netzwerkes zur Verarbeitung abweichender Information fokussiert werden und schließlich auf die mögliche Spezifität von Netzwerkkomponenten bzw. -prozessen bei der *top down* und *bottom up* Informationsverarbeitung (vgl. Bledowski et al., 2004) sowie bei der Verarbeitung handlungsrelevanter und handlungsirrelevanter Abweichungen von Systemzuständen. Zu den genannten Punkten befinden sich Studien in Vorbereitung oder Durchführung.

6.2.3 Übertragbarkeit auf andere Paradigmen

Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich damit die Annahme erhärten lässt, dass die Novelty P3 bzw. die LP3a wesentlich durch den anterioren Gyrus cinguli generiert wird. Das Novelty-Oddball-Paradigma wurde jedoch nicht ausgewählt, um ein von dieser Struktur generiertes Signal zu erheben, sondern allgemeiner ein Maß der frontalen kortikalen Erregbarkeit in Antwort auf Neuheit. Insofern ein Effekt des DRD4 Exon III Genotyps in Abhängig-

keit von der tonischen Dopamin-Aktivität aber tatsächlich auf der Ebene des anterioren Gyrus cinguli wirksam ist, sollten sich vergleichbare Interaktionen bei Aufgaben zeigen, die besser für die Untersuchung des anterioren Gyrus cinguli geeignet sind. Zu einem derartigen Aufgabentyp zählen das von Dreisbach et al. (in Druck) verwendete Paradigma (s. Dreisbach & Goschke, 2004) oder der Wisconsin Card Sorting Test. Bei ersterem zeigte sich in der Tat eine Interaktion von Lidschlagrate und DRD4 Exon III Genotyp, und bei letzterem wurde eine Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli bei Aufgabenwechsel festgestellt (Barcelo et al., 2002). Zu weiteren Paradigmen, die im Zusammenhang mit der Funktion des anterioren Gyrus cinguli untersucht wurden, gehören die Erikson-Flanker-, die Stroop- oder die Go/NoGo-Aufgabe (Botvinick et al., 2001). Letztere ist vor dem Hintergrund der Befunde aus Studie III besonders interessant, weil sich bei NoGo-Bedingungen im ereigniskorrelierten Potenzial eine frontozentral maximale P3 beobachten lässt, die mit erhöhter Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli einhergeht (Fallgatter, Bartsch & Hermann, 2002). Im Sinne der Generalisierbarkeit der Befunde aus Studie III sollte sich eine Interaktion der Lidschlagrate bzw. anderer Maße der tonischen Dopamin-Aktivität und DRD4 Exon III Genotyp auch bei relevanten Parametern der Go/NoGo-Aufgabe zeigen. Dieser Frage wird in einer aktuellen Kooperation mit der Professur für Allgemeine Psychologie der TU Dresden nachgegangen.

6.3 Ausblick

Sofern sich ein interaktiver Einfluss tonischer Dopamin-Aktivität und genetischer Variation in DRD4 Exon III auf die neuronale Erregbarkeit im anterioren Gyrus cinguli, möglicherweise aber auch in assoziierten Strukturen wie dem präfrontalen Kortex erhärten ließe, könnte dies zur weiteren Aufklärung der Pathogenese psychiatrischer Störungen beitragen. So wurde etwa in einer Reihe von Studien eine Assoziation des DRD4 Exon III 7-Repeat-Allels mit ADHD festgestellt, die zusammen mit einer Assoziation mit einem Polymorphismus des Dopamin-Transporter-Gens (DAT1) trotz auch hier zu verzeichnender Negativbefunde als derzeit gut abgesicherte Assoziation anzusehen ist (Swanson et al., 2000; DiMaio, Gritsenko & Joob, 2003). Das mit ADHD assoziierte 10-Repeat-Allel des DAT1-Polymorphismus führt vermutlich zu erhöhtem Dopamin-Reuptake (Heinz et al., 2000; Swanson et al., 2000), was in verringerten tonischen Dopamin-Effekten resultieren sollte.

Ebenso gut dokumentiert ist eine Dysfunktion des anterioren Gyrus cinguli bei dieser Störung (Swanson et al., 1998; Fallgatter et al., 2004; Schulz et al., 2004). Eine aus der vorliegenden Arbeit ableitbare Hypothese ist, dass sich die Assoziation des DAT1 und des DRD4 Exon III Polymorphismus mit ADHD auf deren Einfluss auf verringerte tonische und erhöhte phasische Dopamin-Effekte zurückführen lässt, die auf der Ebene des anterioren Gyrus cinguli wirksam werden. Sollten sich Hinweise zur Untermauerung dieser Hypothese finden lassen, könnte der primär grundlagenwissenschaftliche Ertrag der vorliegenden Arbeit auch einen Niederschlag in Annahmen zur Ätiologie von ADHD finden.

Es steht zu erwarten, dass die kommenden Jahre infolge verbesserter technischer Möglichkeiten einen wesentlichen Erkenntnisfortschritt bei der Beantwortung der Frage nach genetischen Einflüssen auf individuelle Unterschiede und Vulnerabilitäten und eine Nutzbarmachung dieser Erkenntnisse für Interventionsmaßnahmen nicht nur im pharmakologischen Bereich bringen werden. Gleichmaßen zeichnet sich mit Studien wie denen von Caspi et al. (2002; 2003) und Eley et al. (2004) ab, dass ein eingehenderes Verständnis genetischer Einflüsse auf individuelle Unterschiede der Erweiterung der Perspektive um ihre Interaktion mit Umwelteinflüssen auch unter der Entwicklungsgesichtspunkten bedarf (vgl. Plomin & Caspi, 1998; Brocke et al., 2004, in Druck). Somit ist es am Ende vielleicht gerade die vielfach – und sicher nicht immer zu Unrecht – des Biologismus verdächtige Verhaltensgenetik, die zu einer Belebung der Erforschung von Umwelteinflüssen beiträgt.

Literatur

- Alho, K., Winkler, I., Escera, C., Huotilainen, M., Virtanen, J., Jääskeläinen, I. P., Pekkonen, E. & Ilmoniemi, R. J. (1998). Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: Magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology*, 35, 211-224.
- Allison, D. B., Heo, M., Kaplan, N. & Martin, E. R. (1999). Sibling-based tests of linkage and association for quantitative traits. *American Journal of Human Genetics*, 64, 1754-1763.
- Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E. & Hof, P. (2001). The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935, 107-117.
- Ashby, F. G., Isen, A. M. & Turken, A. U. (1999). A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition. *Psychological Reviews*, 106, 529-550.
- Ashgari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V. & Van Tol H. H. M. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *Journal of Neurochemistry*, 65, 1157-1165.
- Ashgari, V., Schoots, O., van Kats, S., Ohara, K., Jovanovic, V., Guan, H.-C., Bunzow, J. R., Petronis, A. & Van Tol, H. H. M. (1994). Dopamine D4 receptor repeat: analysis of different native and mutant forms of the human and rat genes. *Molecular Pharmacology*, 46, 364-373.
- Auerbach, J., Geller, V., Lezer, S., Shinwell, E., Belmaker, R. H., Levine, J. & Ebstein, R. P. (1999). Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. *Molecular Psychiatry*, 4, 369-373.

- Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Zohar, A. H., Dina, C. & Ebstein, R. P. (in Druck). Dopaminergic polymorphisms associated with self-report measures of human altruism: A fresh phenotype for the dopamine D4 receptor. *Molecular Psychiatry*.
- Barcelo, F., Periañez J. A. & Knight, R. T. (2002). Think differently: a brain orienting response to task novelty. *NeuroReport*, 13, 1887-1892.
- Bardo, M. T., Donohew, R. L. & Harrington, N. G. (1996). Psychobiology of novelty seeking and drug seeking behavior. *Behavioural Brain Research*, 77, 23-43.
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Baron, M. (1998). Mapping genes for personality: is the saga sagging? *Molecular Psychiatry*, 3, 106-108.
- Beauducel, A. (2002). *Probleme und Perspektiven der psychometrischen Traitforschung. Zur Anzahl und Generalität von Persönlichkeitsdimensionen*. Habilitationsschrift. Technische Universität Dresden.
- Beauducel, B., Brocke, B., Strobel, A. & Strobel, A. (1999). Construct validity of Sensation Seeking: Validity results of a psychometric investigation. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 20, 155-171.
- Beauducel, A. & Debener, S. (2003). Misallocation of variance in event-related potentials: simulation studies on the effects of test power, topography, and baseline-to-peak versus principal component quantifications. *Journal of Neuroscience Methods*, 124, 103-112.
- Beauducel, A., Debener, S., Brocke, B. & Kayser, J. (2000). On the reliability of augmenting/reducing: Peak amplitudes and principal component analysis of auditory evoked potentials. *Journal of Psychophysiology*, 14, 226-240.
- Beauducel, A., Strobel, A. & Brocke, B. (2003). Psychometrische Eigenschaften und Normen einer deutschsprachigen Fassung der Sensation Seeking Skalen, Form V. *Diagnostica*, 49, 61-72.
- Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L. & Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12, 81-84.

- Benjamin, J., Osher, Y., Kotler, M., Gritsenko, I., Nemanov, L., Belmaker, R. H. & Ebstein, R. P. (2000a). Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter regions (5-HTTLPR) and catechol-O-methyltransferase (COMT). *Molecular Psychiatry*, 5, 96-100.
- Benjamin, J., Osher, Y., Lichtenberg, P., Bachner-Melman, R., Gritsenko, I., Kotler, M., Belmaker, R. H., Valsky, V., Drendel, M. & Ebstein, R. P. (2000b). An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to Tridimensional Personality Questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology*, 41, 48-53.
- Bergman, H. & Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders*, 17 (Suppl 3), S28-S40.
- Berrettini, W. (1997). On the interpretation of association studies in behavioral disorders. *Molecular Psychiatry*, 2, 274-275.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M. & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1943-1961.
- Birbaumer, N. & Schmidt, R. F. (1997). *Biologische Psychologie*. Berlin: Springer.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Goebel, R., Zanella, F. E. & Linden, D. E. (2004). Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*, 22, 530-540.
- Boehnke, M. & Langefeld, C. D. (1998). Genetic association mapping based on discordant sib pairs: the discordant-alleles test. *American Journal of Human Genetics*, 62, 950-961.
- Borkenau, P. & Ostendorf, F. (1993). *NEO-Fünf-Faktoren Inventar (NEO-FFI)*. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S. & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Reviews*, 108, 624-652.

- Bradshaw, J. L., Sheppard, D. M. (2000). The neurodevelopmental frontostriatal disorders: evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language*, 73, 297-320.
- Brazelton, T. B. (1978). The Brazelton Neonatal Behavior Assessment Scale: introduction. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 43, 1-13.
- Breier, A., Kestler, L., Adler, C., Elman, I., Wiesenfeld, N., Malhotra, A. & Pickar, D. (1998). Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1440-1442.
- Brocke, B. & Battmann, W. (1992). The arousal-activation theory of extraversion and neuroticism: a systematic analysis and principal conclusions. *Advances of Behavioral Research and Therapy*, 14, 211-246.
- Brocke, B., Beauducel, A. & Tasche, K. (1999). Biopsychological bases and behavioral correlates of sensation seeking: contributions to a multilevel validation. *Personality and Individual Differences*, 26, 1103-1123.
- Brocke, B., Spinath, F. M. & Strobel, A. (2004). Verhaltensgenetische Ansätze und Theorien der Persönlichkeitsforschung. In K. Pawlik (Hrsg.), *Theorien und Anwendungsfelder der Differentiellen Psychologie (Band 5, Serie VIII der Enzyklopädie der Psychologie)* (S. 431-486). Göttingen: Hogrefe.
- Brocke, B., Strobel, A. & Müller, J. (2003). Sensation Seeking: Eine biopsychologische Mehrebenen-Theorie. In M. Roth & P. Hammelstein (Hrsg.), *Sensation Seeking – Konzeption, Diagnostik, Anwendung* (S. 29-51). Göttingen: Hogrefe.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M. & Cohen, J. D. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the Neurosciences*, 10, 49-57.
- Carver, C. S. & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67, 319-333.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A. & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A. & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Chang, F.-M., Kidd, J. R., Livak, K. L., Pakstis, A. J. & Kidd, K. K. (1996). The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. *Human Genetics*, 98, 91-101.
- Chen, E. Y., Lam, L. C., Chen, R. Y. & Nguyen, D. G. (1996). Blink rate, neurocognitive impairments, and symptoms in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40, 597-603.
- Clark, V. P., Fannon, S., Lai, S., Benson, R. & Bauer, L. (2000). Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *Journal of Neurophysiology*, 83, 3133-3139.
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, 3, 167-226.
- Cloninger, C. R. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry*, 44, 573-588.
- Cloninger, C. R., Adolfsson, R. & Svrakic, D. M. (1996). Mapping genes for human personality. *Nature Genetics*, 12, 3-4.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M. & Wetzel, R. D. (Hrsg.)(1994). *The temperament and character inventory (TCI): a guide to its development and use*. St. Louis: Washington University, Center for Psychobiology of Personality.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports*, 69, 1047-1057.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975-990.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.
- Cohen, J. D., Braver, T. S. & Brown, J. W. (2002). Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 223-229.

- Comings, D. E. (1998). Polygenic inheritance and micro/minisatellites. *Molecular Psychiatry*, 3, 21-31.
- Cooper, J. R., Bloom, F. E. & Roth, R. H. (1996). *The biochemical basis of neuropharmacology* (7. Aufl.). New York: Oxford University Press.
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. (1992). *Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five Factor Inventory (NEO-FFI). Professional manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Ressources.
- Costa, P. T. & McCrae, R. R. (in Druck). The Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R). In: J. Cheek & E. M. Donahue (Hrsg.), *Handbook of personality inventories*. New York: Plenum.
- Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Scinto, L. F. M., Acar, D., Calvo, V., Fausti, R., Chabrierie, A., Kennedy, B. & Holcomb, P. (2000). The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain*, 123, 927-939.
- Davidson, R. J. (2003). Affective neuroscience and psychophysiology: toward a synthesis. *Psychophysiology*, 40, 655-665.
- Debener, S., Kranczioch, C., Herrmann, C. S. & Engel, A. K. (2002). Auditory novelty oddball allows reliable distinction of top-down and bottom-up processes of attention. *International Journal of Psychophysiology*, 46, 77-84.
- Debener, S., Makeig, S., Delorme, A. & Engel, A. K. (in Druck). What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis. *Cognitive Brain Research*.
- Delorme, A. & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9-21.
- Depue, R. A. & Collins, P. F. (1999). Neurobiology of the structure of personality : Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 491-569.
- Dien, J., Spencer, K. M. & Donchin, E. (2003). Localization of the event-related potential novelty response as defined by principal components analysis. *Cognitive Brain Research*, 17, 637-650.

- Dien, J., Spencer, K. M. & Donchin, E. (2004). Parsing the late positive complex: Mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighborhood of the P300. *Psychophysiology*, 41, 665-678.
- DiMaio, S., Grizenko, N. & Joober, R. (2003). Dopamine genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28, 27-38.
- Di Matteo, V., De Blasi, A., Di Giulio, C. & Esposito, E. (2001). Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22, 229-32.
- Dreisbach, G. & Goschke, T. (2004). How positive affect modulates cognitive control: reduced perseveration at the cost of increased distractibility. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30, 343-353.
- Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Strobel, A., Schulze, K., Lesch, K.-P. & Brocke, B. (in Druck). Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eye-blink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and distractibility. *Behavioral Neuroscience*.
- Dulawa, S. C., Grandy, D. K., Low, M. J., Paulus, M. P. & Geyer, M. A. (1999). Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *Journal of Neuroscience*, 19, 9550-9556.
- Durstewitz, D., Kelc, M. & Güntürkün, O. (1999). A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. *Journal of Neuroscience*, 19, 2807-2822.
- Durstewitz, D., Seamans, J. K. & Sejnowski, T. J. (2000a). Dopamine-mediated stabilization of delay-period activity in a network model of prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1733-1750.
- Ebstein, R. P. & Belmaker, R. H. (1997). Saga of an adventure gene: Novelty Seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism. *Molecular Psychiatry*, 2, 381-384.
- Ebstein, R. P., Levine, J., Geller, V., Auerbach, J., Gritsenko, I. & Belmaker, R. H. (1998). Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament. *Molecular Psychiatry*, 3, 238-246.

- Ebstein, R. P., Nemanov, L., Klotz, I., Gritsenko, I. & Belmaker, R. H. (1997). Additional evidence for an association between the dopamine D4 (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. *Molecular Psychiatry*, 2, 472-477.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R. Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M. & Belmaker R. H. (1996). Dopamin D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12, 78-80.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., Goldman, D. & Weinberger, D. R. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 6917-6922.
- Eisenberg, J., Mei-Tal, G., Steinberg, A., Tartakovsky, E., Zohar, A., Gritsenko, I., Nemanov, L. & Ebstein, R. P. (1999). Haplotype relative risk study of catechol-O-methyltransferase (COMT) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Association of the high-enzyme activity val allele with ADHD impulsive-hyperactive phenotype. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 88, 497-502.
- Ekelund, J., Suhonen, J., Järvelin, M.-R., Peltonen, L. & Lichtermann, D. (2001). No association of the -521 C/T polymorphism in the promoter of DRD4 with novelty seeking. *Molecular Psychiatry*, 6, 618-619.
- Eley, T. C., Sugden, K., Corsico, A., Gregory, A. M., Sham, P., McGuffin, P., Plomin, R. & Craig, I. W. (2004). Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular Psychiatry*, 9, 908-915.
- Escera, C., Alho, K., Winkler, I. & Näätänen, R. (1998). Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 590-604.
- Eysenck, H. J. (1967). *The biological basis of personality*. Springfield, IL: Thomas.
- Eysenck, S. B. G., Daum, I., Schugens, M. M. & Diehl, J. M. (1990). A cross-cultural study of Impulsiveness, Venturesomeness and Empathy: Germany and England. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 11, 209-213.

- Eysenck, H. J. & Eysenck, M. W. (1985). *Personality and individual differences: a natural science approach*. New York: Plenum.
- Eysenck, H. J. & Eysenck, S. B. G., (1977). The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 16, 57-68.
- Eysenck, H. J. & Eysenck, S. B. G. (1978). Impulsiveness and venturesomeness: Their position in a dimensional system of personality description. *Psychological Reports*, 43, 1247-1255.
- Eysenck, S. B. G., Eysenck, H. J. & Barrett, P. (1985). A revised version of the Psychoticism scale. *Personality and Individual Differences*, 6, 21-29.
- Fabiani, M. & Friedman, D. (1995). Changes in brain activity patterns and aging: the novelty oddball. *Psychophysiology*, 32, 579-594.
- Fallgatter, A. J., Bartsch, A. J. & Herrmann, M. J. (2002). Electrophysiological measurements of anterior cingulate function. *Journal of Neural Transmission*, 109, 977-988.
- Fallgatter, A. J., Ehlis, A. C., Seifert, J., Strik, W. K., Scheuerpflug, P., Zillesen, K. E., Herrmann, M. J. & Warnke, A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clinical Neurophysiology*, 115, 973-381.
- Floresco, S. B. & Grace, A. A. (2003). Gating of hippocampal-evoked activity in prefrontal cortical neurons by inputs from the mediodorsal thalamus and ventral tegmental area. *Journal of Neuroscience*, 23, 3930-3943.
- Friedman, D. & Simpson, G. (1994). Amplitude and scalp distribution of target and novel events: effects of temporal order in young, middle-aged and older adults. *Cognitive Brain Research*, 2, 49-63.
- Friedman, D., Cykowicz, Y. M. & Gaeta, H. (2001). The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 355-373.
- Gebhardt, C., Leisch, F., Schussler, P., Fuchs, K., Stompe, T., Sieghart, W., Hornik, K., Kasper, S. & Aschauer, H. N. (2000). Non-association of dopamine D4 and D2 receptor genes with personality in healthy individuals. *Psychiatric Genetics*, 10, 131-137.

- Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A. & Mulgrew, C. L. (1997). D4 dopamine-receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent, personality-disorder, and control subjects. *American Journal of Human Genetics*, 61, 1144-1152.
- Gerra, G., Avanzini, P., Zaimovic, A., Sartori, R., Bocchi, C., Timpano, M., Zambelli, U., Delsignore, R., Gardini, F., Talarico, E., Brambilla, F., 1999. Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of novelty seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology*, 39, 207-213.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Timpano, M., Zambelli, U., Delsignore, R. & Brambilla, F. (2000). Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 479-496.
- Gervais, J. & Rouillard, C. (2000). Dorsal raphe stimulation differentially modulates dopaminergic neurons in the ventral tegmental area and substantia nigra. *Synapse*, 35, 281-291.
- Giancola, P. R., Zeichner, A., Newbolt, W. H. & Stennett, R. B. (1994). Construct validity of the dimensions of Cloninger's tridimensional personality questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 17, 627-636.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). Regional and cellular fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93, 13473-13480.
- Goldstein, A., Spencer, K. M. & Donchin, E. (2002). The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and Novelty P3. *Psychophysiology*, 39, 781-790.
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160, 636-645.
- Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 24, 1-24.
- Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31, 330-341.

- Grace, A. A. & Rosenkranz, J. A. (2002). Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiology & Behavior*, 77, 489-493.
- Gratton, G., Coles, M. G. H., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484
- Gray, J. A. (1991a). The neuropsychology of temperament. In J. Strelau & A. Angleitner (Hrsg.), *Explorations in temperament: International perspectives on theory and measurement* (S.105-128). New York: Plenum Press.
- Gray, J. A. (1991b). *The psychology of fear and stress*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Hamer, D. H. & Sirota, L. (2000). Beware the chopsticks gene. *Molecular Psychiatry*, 5, 11-13.
- Hansenne, M., Pinto, E., Pitchot, W., Reggers, J., Scantamburlo, G., Moor, A. & Ansseau, M. (2002). Further evidence on the relationship between dopamine and novelty seeking: a neuroendocrine study. *Personality and Individual Differences*, 33, 967-977.
- Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297, 400-403.
- Heinz, A., Dufeu, P., Kuhn, S., Dettling, M., Graf, K., Kurten, I., Rommelspacher, H. & Schmidt, L. G. (1996). Psychopathological and behavioral correlates of dopaminergic sensitivity in alcohol-dependent patients. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1123-1128.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., Lee, K. S., Linnoila, M. & Weinberger, D. R. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133-139.
- Herbst, J. H., Zonderman, A. B., McCrae, R. R. & Costa, P. T. (2000). Do the dimensions of the temperament and character inventory map a simple genetic architecture? Evidence from molecular genetics and factor analysis. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1285-1290.
- Horvitz, J. C. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96, 651-656.
- Huber, H. P. (1973). *Psychometrische Einzelfalldiagnostik*. Weinheim: Beltz.

- Ikemoto, S. & Panksepp, J. (1999). The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Brain Research Reviews*, 31, 6-41.
- Jacobs, H., Heberlein, I., Vieregge, A. & Vieregge, P. (2001). Personality traits in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103, 82-87.
- Jönsson, E. G., Ivo, R., Gustavsson, J. P., Geijer, T., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., Rylander, G., Cichon, S., Propping, P., Bergman, H., Åsberg, M. & Nöthen, M. M. (2002). No association between dopamine D4 receptor variants and Novelty Seeking. *Molecular Psychiatry*, 7, 18-20.
- Jönsson, E.G., Nöthen, M.M., Gustavsson, J.P., Neidt, H., Brene, S., Tylec, A., Propping, P. & Sedvall G.C. (1997). Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *American Journal of Psychiatry*, 154, 697-699.
- Jönsson, E. G., Nöthen, M. M., Gustavsson, J. P., Neidt, H., Forslund, K., Mattila-Evenden, M., Rylander, G., Propping, P. & Åsberg, M. (1998). Lack of association between dopamine D4 receptor gene and personality traits. *Psychological Medicine*, 28, 985-989.
- Jovanovic, V., Guan, H. C. & Van Tol, H. H. M. (1999). Comparative pharmacological and functional analysis of the human dopamine D4.2 and D4.10 receptor variants. *Pharmacogenetics*, 9, 561-568.
- Jung, T.-P., Makeig, S., Humphries, C., Lee, T.-W., McKeown, M. J., Iragui, V. & Sejnowski, T. J. (2000). Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*, 37, 163-178.
- Kaasinen, V., Nurmi, E., Bergman, J., Eskola, O., Solin, O., Sonninen, P. & Rinne, J. O. (2001). Personality traits and brain dopaminergic function in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 98, 13272-13277.
- Karson, C. N. (1983). Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain*, 106, 643-653.
- Karson, C. N., Burns, R. S., LeWitt, P. A., Foster, N. L. & Newman, R. P. (1984). Blink rates and disorders of movement. *Neurology*, 34, 677-678.

- Kayser, J. & Tenke, C. E. (2003). Optimizing PCA methodology for ERP component identification and measurement: theoretical rationale and empirical evaluation. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2307-2325.
- Kiehl, K. A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B. & Liddle, P. F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 38, 133-142.
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 9-20.
- Knight, R. T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383, 256-259.
- Kluger, A. N., Siegfried, Z. & Ebstein, R. P. (2002). A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry*, 7, 712-717.
- Kühn, K.-U., Meyer, K., Nöthen, M. M., Gänicke, M., Papassotiropoulos, A. & Maier, W. (1999). Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 88, 168-172.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L. & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6, 243-250.
- Lesch, K.-P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. J., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C. R., Hamer, D. H. & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274, 1527-1531.
- Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G. & Dagher, A. (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[¹¹C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*, 27, 1027-1035.

- Lichter, J. B., Barr, C. L., Kennedy, J. L., Van Tol, H. H. M., Kidd, K. K. & Livak, K. J. (1993). A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4 (D4DR) gene. *Human Molecular Genetics*, 2, 767-773.
- Mackert, A., Woyth, C., Flechtner, K. M. & Volz, H. P. (1990). Increased blink rate in drug-naive acute schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 27, 1197-1202.
- Makeig, S., Jung, T.-P., Bell, A. J., Ghahremani, D. & Sejnowski, T. J. (1997). Blind separation of auditory event-related brain responses into independent components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 94, 10979-10984.
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C. M., Bates, J. A., Goldberg, T. E. & Goldman, D. (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry*, 159, 652-654.
- Malhotra, A. K., Virkunen, M., Rooney, W., Eggert, M., Linnoila, M. & Goldman, D. (1996). The association between dopamine D4 receptor (D4DR) 16 amino acid repeat polymorphism and Novelty Seeking. *Molecular Psychiatry*, 1, 388-391.
- Männistö, P. T. & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological Reviews*, 51, 593-628.
- Martin-Soelch, C., Laenders, K. L., Chevalley, A.-F., Missimer, J., König, G., Magyar, S., Mino, A. & Schultz, W. (2001). Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Research Reviews*, 36, 139-149.
- Meador-Woodruff, J. H., Damask, S. P., Wang, J., Haroutunian, V., Davis, K. L. & Watson, S. J. (1996). Dopamine receptor mRNA expression in human striatum and neocortex. *Neuropsychopharmacology*, 15, 17-29.
- Menza, M. A., Golbe, L. I., Cody, R. A. & Forman, N. E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology*, 43, 505-508.

- Menza, M. A., Mark, M. H., Burn, D. J. & Brooks, D. J. (1995). Personality correlates of [¹⁸F]dopa striatal uptake: results of positron-emission tomography in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 7, 176-179.
- Miller, E. K. & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.
- Mrzljak, L., Bergson, C., Pappy, M., Huff, R., Levenson, R. & Goldman-Rakic, P. S. (1996). Localization of dopamine D4 receptors GABAergic neurons of the primate brain. *Nature*, 381, 245-248.
- Munafò, M. R., Clark, T. G., Moore, L. R., Payne, E., Walton, R. & Flint, J. (2003). Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 8, 471-484.
- Netter, P. & Brocke, B. (Hrsg.)(2000). Traits as dispositions to psychopathology. *Neuropsychobiology*, 41.
- Netter, P. & Rammsayer, T. (1991). Reactivity to dopaminergic drugs and aggression-related personality traits. *Personality and Individual Differences*, 12, 1009-1017.
- Netter, P., Hennig, J. & Roed, I. S. (1996). Serotonin and dopamine as mediators of Sensation Seeking behavior. *Neuropsychobiology*, 34, 155-165.
- Noble, E. P., Ozkaragoz, T. Z., Ritchie, T. L., Zhang, X., Belin, T. R. & Sparkes, R. S. (1998). D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 257-267
- Oak, J. N., Oldenhof, J. & Van Tol, H. H. M. (2000). The dopamine D receptor: one decade of research. *European Journal of Pharmacology*, 405, 303-327
- O'Donnell, P. (2003). Dopamine gating of forebrain neural ensembles. *European Journal of Neuroscience*, 17, 429-435.
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Toru, M. & Arinami, T. (1999). A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 258, 292-295.

- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Nankai, M., Shibuya, H., Watanabe, A. & Arinami, T. (2000). Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Molecular Psychiatry*, 5, 64-69.
- Oldenhof, J., Vickery, R., Anafi, M., Oak, J., Ray, A., Schoots, O., Pawson, T., von Zastrow, M. & Van Tol, H. H. M. (1998). SH3 binding domains in the dopamine D4 receptor. *Biochemistry*, 37, 15726-15736.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.
- Opitz, B., Mecklinger, A., Friederici, A. D. & von Cramon, D. Y. (1999). The functional neuroanatomy of novelty processing: integrating ERP and fMRI results. *Cerebral Cortex*, 9, 379-391.
- Ostendorf, F. & Angleitner, A. (2003). *NEO-Persönlichkeitsinventar nach Costa und McCrae. Revidierte Fassung (NEO-PI-R)*. Göttingen: Hogrefe.
- Ono, Y., Manki, H., Yoshimura, K., Muramatsu, T., Higuchi, S., Yagi, G., Kanba, S. & Asai, M. (1997). Association between dopamin D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 47, 501-503.
- Paterson, A. D., Sunohara, G. A. & Kennedy, J. L. (1999). Dopamine D4 receptor gene: novelty or nonsense? *Neuropsychopharmacology*, 21, 3-16.
- Perris, C., Jacobsson, L., Lindström, H., von Knorring, L. & Perris, H. (1980). Development of a new inventory for assessing memories of parental rearing behaviour. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 61, 265-274.
- Persson, M.-L., Wasserman, D., Geijer, T., Frisch, A., Rockah, R., Michaelovsky, E., Apter, A., Weizman, A., Jönsson, E. G. & Bergman, H. (2000). Dopamine D4 receptor gene polymorphism and personality traits in healthy volunteers. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 250, 203-206.
- Plomin, R. (1995). Molecular genetics and psychology. *Current Directions in Psychological Science*, 4, 114-117.
- Plomin, R., & Caspi, A. (1998). DNA and personality. *European Journal of Personality*, 12, 387-407.

- Pogue-Geile, M., Ferrell, R., Deka, R., Debski, T. & Manuck, S. (1998). Human Novelty Seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms: A twin and genetic association study. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 81, 44-48.
- Posner, M. I. (1994). Attention: the mechanisms of consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 91, 7398-7403.
- Price, C. J. & Pittman, Q. J. (2000). Dopamine D4 receptor activation inhibits presynaptically glutamatergic neurotransmission in the rat supraoptic nucleus. *Journal of Neurophysiology*, 86, 1149-1155.
- Ranganath, C. & Rainer, G. (2003). Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 193-202.
- Ravden, D. & Polich, J. (1998). Habituation of P300 from visual stimuli. *International Journal of Psychophysiology*, 30, 359-365.
- Reuter, M., Netter, P., Toll, C. & Hennig, J. (2002). Dopamine agonist and antagonist responders as related to types of nicotine craving and facets of extraversion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 845-853.
- Richter, J., Eisemann, M. & Richter, G. (2000). Temperament, character and perceived parental rearing in healthy adults: two related concepts? *Psychopathology*, 33, 36-42.
- Richter, J., Eisemann, M., Richter, G. & Cloninger, C. R. (1999). *Das Temperament und Charakter Inventar (TCI). Ein Leitfaden über seine Entwicklung und Anwendung*. Frankfurt/M.: Swets Test Services.
- Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (1996). Neurobehavioral mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, 6, 228-236.
- Ronai, Z., Szekely, A., Nemoda, Z., Lakatos, K., Gervai, J., Staub, M. & Sasvari-Szekely, M. (2001). Association between Novelty Seeking and the -521 C/T polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. *Molecular Psychiatry*, 6, 35-38.
- Rosenkranz, J. A. & Grace, A. A. (2001). Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. *Journal of Neuroscience*, 21, 4090-4103.

- Rubinstein, M., Cepeda, C., Hurst, R. S., Flores-Hernandez, J., Ariano, M. A., Falzone, T. L., Kozell, L. B., Meshul, C. K., Bunzow, J. R., Low, M. J., Levine, M. S. & Grandy, D. K. (2001). Dopamine D4 receptor-deficient mice display cortical hyperexcitability. *Journal of Neuroscience*, 21, 3756-3763.
- Ruch, W. (1999). Die revidierte Fassung des Eysenck Personality Questionnaire und die Konstruktion des deutschen EPQ-R bzw. EPQ-RK. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 20, 1-24.
- Sander, T., Harms, H., Dufeu, P., Kuhn, S., Rommelspacher, H. & Schmidt, L. G. (1997). Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 74, 483-487.
- Schalling, D., Åsberg, M., Edman, G. & Oreland, L. (1987). Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated with platelet MAO activity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76, 172-182.
- Schinka, J. A., Letsch, E. A. & Crawford, F. C. (2002). DRD4 and novelty seeking: Results of meta-analyses. *American Journal of Medical Genetic*, 114, 643-648.
- Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M. & Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1650-1657.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Seamans, J. K., Gorelova, N., Durstewitz, D. & Yang, C. R. (2001). Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 21, 3628-3638.
- Sen, S., Burmeister, M. & Ghosh, D. (2004). Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics*, 127B, 85-89.

- Sesack, S. R. & Carr, D. B. (2002). Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiology & Behavior*, 77, 513-517.
- Shin, R. M., Masuda, M., Miura, M., Sano, H., Shirasawa, T., Song, W. J., Kobayashi, K. & Aosaki, T. (2003). Dopamine D4 receptor-induced postsynaptic inhibition of GABAergic currents in mouse globus pallidus neurons. *Journal of Neuroscience*, 23, 11662-11672.
- Sokolov, E. N. (1963). Higher nervous functions: the orienting reflex. *Annual Review of Physiology*, 25, 545-580.
- Strobel, A., Beauducel, A., Debener, S. & Brocke, B. (2001). Eine deutschsprachige Version des BIS/BAS-Fragebogens von Carver und White. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 22, 216-227.
- Strobel, A., Debener, S., Anacker, A., Müller, J., Lesch, K.-P. & Brocke, B. (2004). Dopamine D4 receptor exon III genotype influence on the auditory evoked novelty P3. *NeuroReport*, 15, 2411-2415.
- Strobel, A., Debener, S., Schmidt, D., Hünnerkopf, R., Lesch, K.-P. & Brocke, B. (2003a). Allelic variation in serotonin transporter function associated with the intensity dependence of the auditory evoked potential. *American Journal of Medical Genetics*, 118B, 41-47.
- Strobel, A., Lesch, K.-P., Hohenberger, K., Jatzke, S., Gutzeit, H. O., Anacker, K. & Brocke, B. (2002). No association between dopamine D4 receptor gene exon III and -521C/T polymorphism and Novelty Seeking. *Molecular Psychiatry*, 7, 537-538.
- Strobel, A., Lesch, K.-P., Jatzke, S., Paetzold, F. & Brocke, B. (2003b). Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants. *Molecular Psychiatry*, 8, 271-272.
- Strobel, A., Spinath, F.M., Angleitner, A., Riemann, R. & Lesch, K.-P. (2003c). Lack of association between polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene and personality. *Neuropsychobiology*, 47, 52-56.
- Strobel, A., Wehr, A., Michel, A. & Brocke, B. (1999). Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Molecular Psychiatry*, 4, 378-384.

- Sugiura, M., Kawashima, R., Nakagawa, M., Okada, K., Sato, T., Goto, R., Sato, K., Ono, S., Schormann, T., Zilles, K. & Fukuda, H. (2000). Correlation between human personality and neural activity in cerebral cortex. *NeuroImage*, 11, 541-546.
- Suhara, T., Yasuno, F., Sudo, Y., Yamamoto, M., Inoue, M., Okubo, Y. & Suzuki, K. (2001). Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. *NeuroImage*, 13, 891-895.
- Sullivan, P. F., Fifeild, W. J., Kennedy, M. A., Mulder, R. T., Sellman, J. D. & Joyce, P. R. (1998). No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *American Journal of Psychiatry*, 155, 98-101.
- Swanson, J. M., Castellanos, F. X., Murias, M., LaHoste, G. & Kennedy, J. (1998). Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 263-271.
- Swanson, J. M., Flodman, P., Kennedy, J., Spence, M. A., Moyzis, R., Schuck, S., Murias, M., Moriarity, J., Barr, C., Smith, M. & Posner, M. (2000). Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 21-25.
- Taylor, J. R., Elsworth, J. D., Lawrence, M. S., Sladek, J. R. Jr., Roth, R. H. & Redmond, D. E. Jr. (1999). Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Experimental Neurology*, 158, 214-220.
- Tellegen, A. (1982) *Multidimensional Personality Questionnaire manual*. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press.
- Tomer, R. & Aharon-Peretz, J. (2004). Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: effects of asymmetric dopamine deficiency. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 75, 972-975.
- Tsai, S. J., Hong, C. J., Yu, Y. W. Y. & Chen, T. J. (2004). Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females. *Neuropsychobiology*, 50, 153-156.

- Tulen, J. H. M., Azzolini, M., de Vries, J. A., Groeneveld, W. H., Passchier, J. & van de Wetering, B. J. M. (1999). Quantitative Study of spontaneous eye blinks and eye tics in Gilles de la Tourette's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 67, 800-802.
- Vandenbergh, D. J., Zonderman, A. B., Wang, J., Uhl, G. R. & Costa, P. T. Jr. (1997). No association between Novelty Seeking and dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants. *Molecular Psychiatry*, 2, 417-419.
- Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Guan, H.-C., Sunahara, R. K., Seeman, P., Niznik, H. B. & Civelli, O. (1991). Cloning of the gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature*, 350, 610-614.
- Van Tol, H. H. M., Wu, C. M., Guan, H.-C., O'Hara, K., Bunzow, J. R., Civelli, O., Kennedy, J., Seeman, P., Niznik, H. B. & Jovovic, V. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358, 149-152.
- Varnas, K., Halldin, C. & Hall, H. (2004). Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Human Brain Mapping*, 22, 246-260.
- Wang, X., Zhong, P. & Yan, Z. (2002). Dopamine D4 receptors modulate GABAergic signaling in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 22, 9185-9193.
- Wedzony, K., Chocyk, A., Mackowiak, M., Fijał, K. & Czyrak, A. (2000). Cortical localization of dopamine D4 receptors in the rat brain - immunocytochemical study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 51, 205-221.
- Wehr, A. & Strobel, A. (1998). *Molekulargenetische Grundlagen von Persönlichkeitsdimensionen. Assoziation des Dopamin D4 Rezeptor Exon III Polymorphismus mit Novelty Seeking und verwandten Konstrukten*. Diplomarbeit. Technische Universität Dresden.
- Weyers, P., Krebs, H. & Janke, W. (1995). Reliability and construct validity of a German version of Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 19, 853-861.
- Wiesbeck, G. A., Mauerer, C., Thome, J., Jakob, F. & Boening, J. (1995). Neuroendocrine support for a relationship between "novelty seeking" and dopaminergic function in alcohol-dependent men. *Psychoneuroendocrinology*, 20, 755-761.

- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 483-494.
- Wong, A. H. & Van Tol, H. H. M. (2003). The dopamine D4 receptors and mechanisms of antipsychotic atypicality. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 27, 1091-1099.
- Yago, E., Escera, C., Alho, K., Giard, M.-H. & Serra-Grabulosa, J. M. (2003). Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential. *Cognitive Brain Research*, 16, 383-390.
- Zhao, J. H. (2004). 2LD, GENECOUNTING and HAP: Computer programs for linkage disequilibrium analysis. *Bioinformatics*, 20, 1325-1326.
- Zuckerman, M. (1993). P-Impulsive sensation seeking and its behavioral, psychophysiological and biochemical correlates. *Neuropsychobiology*, 28, 30-36.
- Zuckerman, M. (1994a). *Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Zuckerman, M. (1994b). Impulsive unsocialized sensation seeking: The biological foundations of a basic dimension of personality. In: J. E. Bates & T. D. Wachs (Hrsg.), *Temperament. Individual differences at the interface of biology and behavior* (S. 219-253). Washington, DC: APA press.
- Zuckerman, M. (1995). Good and bad humors: Biochemical bases of personality and its disorders. *Psychological Science*, 6, 325-332.
- Zuckerman, M. (1996). The psychobiological model for impulsive unsocialized sensation seeking: a comparative approach. *Neuropsychobiology*, 34, 125-129.
- Zuckerman, M., Eysenck, H. J. & Eysenck, S. B. G. (1978). Sensation seeking in England and America: Cross-cultural, age, and sex comparisons. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 46, 139-149.
- Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., Joireman, J., Teta, P. & Kraft, M. (1993). A comparison of three structural models for personality: The big three, the big five, and the alternative five. *Journal of Personality and Social Psychology*, 65, 757-768.

Anhang

Verwendete Fragebögen und SPSS-Syntax zur Skalenbildung

Voruntersuchung und Studien I bis III:

- TPQ** Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger, 1987; Cloninger et al., 1991; dt.: Weyers et al., 1995)
- SSS-V** Sensation Seeking Scales Form V (Zuckerman et al., 1978; dt.: Beauducel et al., 1999; 2003)

nur Voruntersuchung:

- EPQ-R** Revidiertes Eysenck Personality Questionnaire (Eysenck et al., 1985; dt.: Ruch, 1999)*
- I7** Eysenck Impulsivitätsfragebogen (Eysenck & Eysenck, 1978; dt.: Eysenck et al., 1990)
- NEO-FFI** NEO Fünf Faktoren Inventar (Costa & McCrae, 1992; dt.: Borkenau & Ostendorf, 1993)*

nur Studien I bis III

- NEO-PI-R** Revidiertes NEO Persönlichkeitsinventar (Costa & McCrae, 1992; dt. Ostendorf & Angleitner, 2003)*

* Fragebögen wegen Copyright-Schutzes nicht im Anhang enthalten (siehe die entsprechenden Quellen)

TPO

Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Feststellungen, die man gebrauchen kann, um seine persönlichen Einstellungen, Meinungen, Interessen und Gefühle zu beschreiben. Jede Feststellung kann mit **stimmt** oder **stimmt nicht** beantwortet werden. Lesen Sie jede Feststellung und entscheiden Sie, welche Antwort für Sie zutrifft. Setzen Sie entsprechend Ihrer Antwort ein Kreuz (X) in den dafür vorgesehenen Kreis.

Beachten Sie bitte folgende Punkte:

- Lesen Sie jede Feststellung durch, verbringen Sie aber bitte nicht allzu viel Zeit damit sich für eine Antwort zu entscheiden.
- Bitte beantworten Sie jede Feststellung, selbst dann, wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Antwort auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie immer eine Antwort an, und zwar die, welche noch am ehesten auf Sie zutrifft.
- Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten, weil jeder Mensch seine eigenen Anschauungen hat. Beschreiben Sie einfach Ihre persönlichen Gefühle und Meinungen.

	stimmt	stimmt nicht
1. Sogar in Situationen, die die meisten Leute beunruhigen, bin ich gewöhnlich zuversichtlich, dass alles gut geht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Ich probiere oft Neues nur aus Spaß oder Nervenkitzel aus, auch wenn die meisten Leute denken, das sei Zeitverschwendung.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Ich bespreche meine Erlebnisse und Gefühle gerne offen mit Freunden, anstatt sie für mich zu behalten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Wenn nichts Besonderes passiert, suche ich gewöhnlich nach etwas Spannendem oder Aufregenden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Ich bin gewöhnlich mehr als andere besorgt, dass in Zukunft etwas schief gehen könnte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Mir macht es nichts aus, meine persönlichen Probleme mit Leuten zu diskutieren, die ich erst seit kurzem oder nur oberflächlich kenne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ich möchte gerne die meiste Zeit herzliche und enge Freunde um mich herum haben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Ich bleibe fast immer entspannt und sorglos, auch wenn nahezu jeder andere ängstlich ist.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Ich benötige gewöhnlich gute Gründe, bevor ich bereit bin meine Gewohnheiten zu ändern.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Ich muss oft meine momentanen Tätigkeiten unterbrechen, da ich anfangs mir Sorgen zu machen, dass etwas schief gehen könnte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Ich hasse es meine Gewohnheiten zu ändern, auch wenn viele Leute mir erzählen, es gebe eine neue und bessere Vorgehensweise.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Meine Freunde empfinden es als schwierig, etwas über meine Gefühle zu wissen, da ich ihnen nur selten meine innersten Gedanken mitteile.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Ich mag es, wenn man ohne strikte Regeln und Vorschriften tun kann, was immer man will.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**stimmt
stimmt nicht**

14. Oft breche ich ab, was ich gerade tue, weil ich Bedenken kriege - auch wenn meine Freunde mir sagen, dass alles gut verlaufen werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Es würde mich nicht stören die ganze Zeit für mich alleine zu sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Ich mag es mein Leben gut zu organisieren und Regeln für andere Leute aufzustellen, wann immer es mir möglich ist.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Gewöhnlich handle ich eher auf meine Art und Weise - mehr als den Wünschen anderer zu entsprechen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Ich fühle mich gewöhnlich angespannt und besorgt, wenn ich etwas Neues und Unvertrautes tun muss.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Ich fühle mich oft angespannt und besorgt in mir unbekannten Situationen, auch wenn andere meinen, es gebe kaum einen Grund zur Sorge.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Andere denken oft, ich sei zu unabhängig, weil ich nicht das tun will, was sie wollen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Ich bestehe oft darauf, dass etwas genau und ordentlich gemacht wird, auch wenn die meisten Leute meinen, es sei nicht so wichtig.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Ich mache Dinge oft nach meinem momentanen Gefühl, ohne darüber nachzudenken, wie es in der Vergangenheit getan wurde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. In mir unbekannten Situationen fühle ich mich oft angespannt und besorgt, auch wenn andere meinen, es bestehe überhaupt keine Gefahr.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. Ich breche oft dann Regeln und Vorschriften, wenn ich denke, ich komme ungeschoren davon.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Ich gebe nicht viel darum, ob andere mich oder meine Gewohnheiten mögen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Ich bleibe gewöhnlich ruhig und besonnen in Situationen, die die meisten für gesundheitsgefährdend halten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Ich glaube, es ist wichtiger, gegenüber anderen einfühlsam und verständnisvoll zu sein als sachlich und nüchtern.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Ich verliere die Beherrschung schneller als die meisten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Ich habe gewöhnlich so viel Selbstvertrauen, dass ich leicht Dinge tun kann, die die meisten als gefährlich ansehen (wie z.B. mit einem Auto schnell auf einer nassen oder vereisten Straße fahren).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. Auf Unerwartetes reagiere ich oft so stark, dass ich dann Dinge sage oder tue, die ich nachher bereue.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. Andere empfinden es als leicht zu mir zu kommen, um Mitgefühl, Sympathie und Verständnis zu erhalten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. Ich bin sehr viel reservierter und beherrschter als die meisten anderen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. Wenn ich mich mit einer Gruppe von Fremden treffen muss, bin ich schüchterner als die meisten anderen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. Durch gefühlsbetonte Appelle werde ich sehr berührt, etwa wenn ich gebeten werde behinderten Kindern zu helfen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. Ich rege mich fast nie so sehr auf, dass ich die Beherrschung verliere.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36. Ich gelte als jemand, der sehr sachlich ist und nicht gefühlsbetont handelt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

stimmt
nicht

37. Ich gehe häufig Fremden aus dem Weg, weil ich jemandem nicht vertrauen kann, den ich nicht kenne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38. Ich halte mich gewöhnlich von gesellschaftlichen Ereignissen fern, wo ich Fremde treffen müsste, auch wenn mir versichert wird, sie seien freundlich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39. Ich sporne mich gewöhnlich stärker an als die meisten anderen, weil ich so gut wie möglich sein möchte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. Ich brauche länger als die meisten, um mich für neue Ideen und Aktivitäten zu begeistern.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
41. Ich treibe mich oft bis zur Erschöpfung oder versuche mehr zu tun, als ich tatsächlich tun kann.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
42. Ich würde wahrscheinlich gelassen und offen bleiben, wenn ich eine Gruppe von Fremden träte, auch wenn man mir sagte, sie wären unfreundlich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
43. Mir fällt es schwer, denselben Interessen für einen längeren Zeitraum nachzugehen, weil meine Aufmerksamkeit häufig abschwimmt.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
44. Ich würde wohl zuversichtlich und gelassen bleiben, wenn ich eine Gruppe von Fremden treffen würde, auch wenn man mir sagte, sie seien sauer auf mich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
45. Ich könnte wahrscheinlich mehr erreichen, aber ich sehe keinen Sinn darin, mich mehr zu fordern als gerade nötig.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
46. Ich durchdenke gerne lange eine Angelegenheit, bevor ich eine Entscheidung treffe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
47. Meistens würde ich es eher bevorzugen ein wenig riskant zu handeln (wie z.B. mit einem schnellen Auto über steile Straßen und durch scharfe, enge Kurven zu fahren) als für einige Stunden ruhig und untätig sein zu müssen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
48. Oft folge ich meinen Instinkten, Vorahnungen oder meiner Intuition, ohne alle Einzelheiten zu durchdenken.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
49. Ich versuche so wenig wie möglich zu arbeiten, auch wenn andere mehr Arbeit von mir erwarten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
50. Ich muss meine Entscheidungen oft revidieren, da ich eine falsche Vorahnung oder einen falschen ersten Eindruck von einer Sache hatte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
51. Ich würde es in der Regel vorziehen etwas Riskantes zu unternehmen (wie z.B. Drachenfliegen oder Fallschirmspringen) als für einige Stunden ruhig und untätig sein zu müssen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
52. Ich bin mit dem, was ich erreicht habe, zufrieden und habe nicht das Bestreben es noch besser machen zu wollen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
53. Ich sehe keinen Grund an einer Sache weiterzuarbeiten, es sei denn, es bestehen gute Erfolgsaussichten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
54. Ich habe weniger Energie als die meisten anderen und werde auch schneller müde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
55. Ich denke gewöhnlich bis ins Detail nach, bevor ich eine Entscheidung treffe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
56. Ich denke fast immer bis ins Detail nach, bevor ich eine Entscheidung treffe, auch wenn andere eine schnelle Entscheidung verlangen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
57. Ich brauche oft ein Nickerchen oder zusätzliche Ruhepausen, weil ich so leicht ermüde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

stimmt
nicht

58. Ich weiche nicht von meinem Weg ab, nur um anderen einen Gefallen zu tun.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
59. Ich bin energiegeladener als die meisten anderen und ermüde auch langsamer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
60. Ich bringe gewöhnlich andere dazu mir zu glauben, auch wenn ich weiß, dass ich übertreibe oder die Unwahrheit sage.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
61. Ich finde es unerhört, wenn andere mir nicht die Unterstützung zukommen lassen, die ich von ihnen erwarte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
62. Mir gelingt es gewöhnlich ganz gut eine lustige Geschichte zu erzählen oder einen Spaß auf Kosten eines anderen zu machen, indem ich es mit der Wahrheit nicht so genau nehme.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
63. Ich kann gewöhnlich den ganzen Tag über aktiv sein, ohne mich antreiben zu müssen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
64. Der Verlust eines guten Freundes trifft mich gewöhnlich stärker als die meisten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
65. Mir fällt es schwer zu lügen, auch wenn ich dadurch die Gefühle meines Gegenüber schonen könnte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
66. Ich kann besser Geld sparen als andere.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
67. Auch wenn Probleme in einer Freundschaft aufgetreten sind, versuche ich fast immer, sie irgendwie aufrecht zu erhalten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
68. Ich erhole mich langsamer von kleineren Krankheiten oder Stress als die meisten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
69. Ich brauche viel zusätzliche Ruhe, Unterstützung oder Zuspruch, um mich von kleineren Krankheiten oder Stress zu erholen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
70. Oft gebe ich solange Geld aus, bis ich keins mehr habe oder mich sogar verschulde, indem ich mein Konto überziehe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
71. Ich rege mich nur selten auf, wenn ich nicht die Beachtung erfahre, die ich verdiene.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
72. Weil ich so oft spontan zu viel Geld ausbebe, fällt es mir schwer, Geld zu sparen - auch für besondere Vorhaben wie zum Beispiel einen Urlaub.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
73. Es fällt mir sehr schwer, mit Änderungen in meinen Gewohnheiten klar zu kommen, weil ich dadurch so angespannt, müde und besorgt werde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
74. Wenn ich aufgebracht oder innerlich erregt bin, fühle ich mich unter Freunden gewöhnlich besser, als wenn ich alleine bin.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75. Ich fühle mich gewöhnlich viel zuversichtlicher und energiegeladener als die meisten, auch nach kleineren Krankheiten oder Stress.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
76. Manche denken, ich gehe zu sparsam oder geizig mit meinem Geld um.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
77. Oft versuche ich dasselbe immer und immer wieder, auch wenn ich damit über längere Zeit keinen Erfolg hatte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
78. Es fällt mir schwer Geld mit Freuden für mich selbst auszugeben, auch wenn ich eine Menge Geld gespart habe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
79. Ich lasse es nur selten dazu kommen, dass ich mich aufrege oder frustriert bin: Wenn etwas nicht funktioniert, tue ich einfach etwas anderes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
80. Ich erhole mich schneller von kleineren Krankheiten oder Stress als die meisten anderen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

SPSS-Syntax zur Skalenbildung

* Eingabe (tpq_001 ... tpq_100): stimmt nicht = 0, stimmt = 1

* Rekodierung

```
recode tpq_001 tpq_008 tpq_009
tpq_011 tpq_012 tpq_015 tpq_016 tpq_017 tpq_020 tpq_021 tpq_025 tpq_026 tpq_029
tpq_032 tpq_035 tpq_036 tpq_040 tpq_042 tpq_044 tpq_045 tpq_046 tpq_047 tpq_051
tpq_052 tpq_053 tpq_055 tpq_056 tpq_058 tpq_059 tpq_063 tpq_065 tpq_066 tpq_075
tpq_076 tpq_078 tpq_079 tpq_080 tpq_081 tpq_082 tpq_084 tpq_085 tpq_086 tpq_087
tpq_088 tpq_089 tpq_090 tpq_091 tpq_093 tpq_095 tpq_096 tpq_098 tpq_099 tpq_100 (0=1) (1=0).
```

* Skalenbildung

```
compute ns1 =
  rnd (mean.5(tpq_002, tpq_004, tpq_009, tpq_011, tpq_040, tpq_043, tpq_085, tpq_093, tpq_096)*9).
compute ns2 =
  rnd (mean.4(tpq_030, tpq_046, tpq_048, tpq_050, tpq_055, tpq_056, tpq_081, tpq_099)*8).
compute ns3 =
  rnd (mean.4(tpq_032, tpq_066, tpq_070, tpq_072, tpq_076, tpq_078, tpq_087)*7).
compute ns4 =
  rnd (mean.5(tpq_013, tpq_016, tpq_021, tpq_022, tpq_024, tpq_028, tpq_035, tpq_060, tpq_062, tpq_065)*10).

compute nstot = sum(ns1, ns2, ns3, ns4).

compute ha1 =
  rnd (mean.5(tpq_001, tpq_005, tpq_008, tpq_010, tpq_014, tpq_082, tpq_084, tpq_091, tpq_095, tpq_098)*10).
compute ha2 =
  rnd (mean.4(tpq_018, tpq_019, tpq_023, tpq_026, tpq_029, tpq_047, tpq_051)*7).
compute ha3 =
  rnd (mean.4(tpq_033, tpq_037, tpq_038, tpq_042, tpq_044, tpq_089, tpq_100)*7).
compute ha4 =
  rnd (mean.5(tpq_049, tpq_054, tpq_057, tpq_059, tpq_063, tpq_068, tpq_069, tpq_073, tpq_075, tpq_080)*10).

compute hatot = sum(ha1, ha2, ha3, ha4).

compute rd1 =
  rnd (mean.3(tpq_027, tpq_031, tpq_034, tpq_083, tpq_094)*5).
compute rd2 =
  rnd (mean.5(tpq_039, tpq_041, tpq_045, tpq_052, tpq_053, tpq_077, tpq_079, tpq_092, tpq_097)*9).
compute rd3 =
  rnd (mean.6(tpq_003, tpq_006, tpq_007, tpq_012, tpq_015, tpq_064, tpq_067, tpq_074, tpq_086, tpq_088,
tpq_090)*11).
compute rd4 =
  rnd (mean.3(tpq_017, tpq_020, tpq_025, tpq_036, tpq_058)*5).

compute rdtot = sum(rd1, rd2, rd3, rd4).
compute rd134 = sum(rd1, rd3, rd4).

execute.
```

* Der Reward Dependence Gesamtwert RDTOT wird als Summe über die vier RD-Subskalen bestimmt.
 * sofern eine dreifaktorielle Struktur angenommen wird. Wird hingegen von einer vierfaktoriellen
 * Struktur ausgegangen (Novelty Seeking, Harm Avoidance, Reward Dependence und Persistence),
 * wird der RD-Gesamtwert RD134 als Summe der RD-Subskalen 1, 3 und 4 bestimmt; RD2 (Persistence)
 * wird dann als vierte Hauptskala verwendet

```
variable labels nstot "Novelty Seeking Total"
/ns1 "Exploratory Excitability vs. Stoic Rigidity"
/ns2 "Impulsiveness vs. Reflection"
/ns3 "Extravagance vs. Reserve"
/ns4 "Disorderliness vs. Regimentation"
/ha "Harm Avoidance Total"
/ha1 "Anticipatory Worry vs. Uninhibited Optimism"
/ha2 "Fear of Uncertainty vs. Confidence"
/ha3 "Shyness with Strangers vs. Gregariousness"
/ha4 "Fatigability & Asthenia vs. Rigor"
/rd "Reward Dependence Total"
/rd134 "Reward Dependence 134"
/rd1 "Sentimentality vs. Insensitiveness"
/rd2 "Persistence vs. Irresoluteness"
/rd3 "Attachment vs. Detachment"
/rd4 "Dependence vs. Independence".
```

stimmt
nicht

81. Ich hasse es, Entscheidungen nur aufgrund meines ersten Eindrucks zu treffen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
82. Ich denke, ich werde in Zukunft sehr viel Glück haben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
83. Ich bin oft tief bewegt von einer guten Rede oder einem Gedicht.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
84. Wenn ich in Verlegenheit gebracht werde oder eine Demütigung erfahre, komme ich sehr schnell darüber hinweg.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
85. Ich gehe viel lieber alte, bewährte und zuverlässige Wege als neue und fortschrittliche auszuprobieren.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
86. Ich behalte meine Probleme lieber für mich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
87. Ich spare lieber mein Geld als es für Unterhaltung oder Abenteuer auszugeben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
88. Auch wenn ich mit Freunden zusammen bin, mag ich mich nicht gerne all zu sehr öffnen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
89. Ich fühle mich in fast allen sozialen Situationen sicher und selbstbewusst.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
90. Gewöhnlich mag ich es, 'cool' und von anderen unbeeinflusst zu bleiben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
91. Ich mache mir niemals Sorgen um schreckliche Dinge, die in der Zukunft passieren könnten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
92. Ich arbeite wesentlich härter als die meisten anderen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
93. In Gesprächen bin ich ein viel besserer Zuhörer als Redner.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
94. Ich bereite anderen gerne so viel Freude wie nur möglich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
95. Es spielt keine Rolle, welches Problem mich gerade beschäftigt, ich denke immer, dass es sich zum Guten wenden wird.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
96. Ich bleibe lieber zu Hause als zu reisen und neue Gegenden zu erkunden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
97. Ich bin gewöhnlich so stark auf ein Ziel ausgerichtet, dass ich weiterarbeite, selbst wenn andere schon lange aufgegeben haben.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
98. Was auch immer ich anpacke, ich habe gewöhnlich Glück.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
99. Bei allem was ich tue, achte ich schon sehr genau auf die Details.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
100. Es fällt mir leicht meine Gedanken zu ordnen, während ich mit jemandem rede.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

SSS-V

Im Folgenden finden Sie immer zwei Aussagen unter den Spalten A und B nebeneinander stehend. Bitte lesen Sie erst beide Aussagen durch, und entscheiden Sie dann, welche der Aussagen am ehesten auf Sie zutrifft. **Kreuzen Sie dazu den entsprechenden Kreis neben der Aussage an, die für Sie zutrifft.**

Es kann vorkommen, dass einmal keine der beiden Aussagen zutrifft oder beide Aussagen auf Sie zutreffen. Entscheiden Sie sich trotzdem immer für eine Antwortalternative!

Lesen Sie bitte immer erst beide Aussagen gründlich durch, bevor Sie Ihre Entscheidung treffen!

Aussage A	Antwort	Aussage B
1. Ich mag wilde und zügellose Partys.	<input type="radio"/>	Ich bevorzuge ruhige Partys mit guter Konversation.
2. Es gibt Filme, die ich mir auch ein zweites oder drittes Mal ansehen würde.	<input type="radio"/>	Meistens langweilt es mich, Filmwiederholungen zu sehen.
3. Ich wünsche mir oft, ich könnte ein Bergsteiger sein.	<input type="radio"/>	Ich kann Menschen, die ihren Hals beim Bergsteigen riskieren, nicht verstehen.
4. Körpergerüche finde ich unangenehm.	<input type="radio"/>	Manche Körpergerüche rieche ich gern.
5. Es langweilt mich, ständig dieselben Gesichter zu sehen.	<input type="radio"/>	Ich mag die angenehme Vertrautheit der Menschen, mit denen ich täglich zu tun habe.
6. Ich erkunde gern eine fremde Stadt, auch wenn ich mich verirren könnte.	<input type="radio"/>	An Orten, die ich nicht gut kenne, versuche ich, mich einer Reisegruppe anzuschließen.
7. Ich mag keine Leute, die Dinge tun oder sagen, die andere schockieren oder verletzen.	<input type="radio"/>	Wenn man bei jemandem fast alles vorhersagen kann, was er tun oder sagen wird, muß er ein langweiliger Mensch sein.
8. In der Regel begeistert es mich nicht einen Film oder ein Spiel zu sehen, bei dem ich sagen kann, was als Nächstes passieren wird.	<input type="radio"/>	Es macht mir nichts aus einen Film oder ein Spiel zu sehen, bei dem ich vorhersagen kann, was als Nächstes passieren wird.
9. Ich habe schon einmal Marihuana / Haschisch geraucht, oder ich würde es gern tun.	<input type="radio"/>	Ich würde niemals Marihuana / Haschisch rauchen.
10. Ich würde keine Drogen nehmen, die unbekannte oder gefährliche Reaktionen in mir auslösen.	<input type="radio"/>	Ich würde gern einmal eine der Drogen probieren, die Halluzinationen hervorrufen, z.B. LSD.
11. Eine vernünftige Person vermeidet Aktivitäten, die gefährlich sind.	<input type="radio"/>	Ich mache manchmal gern Dinge, die ein bisschen Angst einflößend sind.
12. Ich mag keine Menschen, die zu lockere Ansichten über Sex haben.	<input type="radio"/>	Ich bin gern in Gesellschaft unverklemmter Leute.
13. Rauschmittel bewirken, daß ich mich unwohl fühle.	<input type="radio"/>	Ich bin gern im Rauschzustand (durch Alkohol oder eine andere Droge).
14. Ich mag scharf gewürzte, fremdländische Speisen.	<input type="radio"/>	Scharfe, ungewohnte Gerichte esse ich nicht so gern.

Aussage A	Antwort	Aussage B
15. Ich schaue mir gern die Erinnerungsfotos von Bekannten an.	<input type="radio"/>	Erinnerungsfotos anderer Leute langweilen mich.
16. Ich würde gern lernen, Wasserski zu laufen.	<input type="radio"/>	Ich möchte nicht gern lernen, Wasserski zu laufen.
17. Ich würde gern versuchen zu surfen (wellenreiten).	<input type="radio"/>	Ich würde nicht gern versuchen zu surfen.
18. Wenn ich Urlaub mache, fahre ich einfach los, halte dort an, wo es mir gefällt, und bleibe, solange ich Lust habe.	<input type="radio"/>	Wenn ich auf Reisen gehe, möchte ich meine Route und meinen Zeitplan ziemlich genau planen.
19. Ich bevorzuge bodenständige Leute als Freunde.	<input type="radio"/>	Ich würde gern Freundschaft mit Leuten schließen, die als ausgefallen gelten, wie etwa Künstler, Hippies usw.
20. Ich möchte nicht gern lernen, ein Flugzeug zu fliegen.	<input type="radio"/>	Ich würde gern lernen, ein Flugzeug zu fliegen.
21. Tauchen ist nichts für mich.	<input type="radio"/>	Ich würde gern einmal Tiefseetauchen.
22. Es macht mir nichts aus, Homosexuelle kennen zu lernen.	<input type="radio"/>	Es ist mir unangenehm, Homosexuelle kennen zu lernen.
23. Ich würde gern einmal versuchen, Fallschirm zu springen.	<input type="radio"/>	Ich würde nie aus einem Flugzeug springen, ob mit oder ohne Fallschirm.
24. Ich mag am liebsten Freunde, deren Verhalten ich manchmal schwer vorhersagen kann.	<input type="radio"/>	Ich bevorzuge Freunde, die berechenbar sind.
25. Ich bin nicht an Erfahrungen um ihrer selbst willen interessiert.	<input type="radio"/>	Ich liebe neue und aufregende Erfahrungen, auch wenn sie manchmal etwas unkonventionell oder illegal sind.
26. Gute Kunst ist klar, symmetrisch in der Form und harmonisch in den Farben.	<input type="radio"/>	Ich entdecke oft Schönheit in den kontrastreichen Farben und ausgefallenen Formen der modernen Malerei.
27. Ich verbringe gern Zeit in der vertrauten Umgebung zu Hause.	<input type="radio"/>	Ich werde sehr unruhig, wenn ich für bestimmte Zeit zu Hause bleiben muss.
28. Ich würde gern einmal von einem hohen Sprungturm springen.	<input type="radio"/>	Ich habe Angst, von hohen Sprungtürmen zu springen.
29. Ich verabrede mich gern mit Menschen des anderen Geschlechts, die ich körperlich attraktiv finde.	<input type="radio"/>	Ich treffe mich gern mit Menschen des anderen Geschlechts, die meine Wertvorstellungen teilen.
30. Exzessives Trinken ruiniert gewöhnlich eine Party, weil einige Leute laut und lärmend werden.	<input type="radio"/>	Gefüllte Gläser garantieren ein gelungenes Fest.
31. Überdrehte Menschen nerven mich.	<input type="radio"/>	Ich kann Langweiler nicht ausstehen.
32. Jeder Mensch sollte möglichst viel sexuelle Erfahrungen sammeln.	<input type="radio"/>	Ich finde, man kann mit einem oder wenigen Partnern ausreichend sexuelle Erfahrungen machen.

SPSS-Syntax zur Skalenbildung

* Eingabe (sss_01 ... sss_40) : Alternative A = 0, Alternative B = 1

* Rekodierung

```
recode sss_01 sss_03 sss_05 sss_06 sss_08 sss_09 sss_14 sss_16 sss_17 sss_18
      sss_22 sss_23 sss_24 sss_28 sss_29 sss_32 sss_34 sss_36 sss_39 (0=1) (1=0) .
execute.
```

* Skalenbildung

```
compute sss_tas = sum(sss_03,sss_11,sss_16,sss_17,sss_20,sss_21,sss_23,sss_28,sss_38,sss_40) .
compute sss_es = sum(sss_04,sss_06,sss_09,sss_10,sss_14,sss_18,sss_19,sss_22,sss_26,sss_37) .
compute sss_dis = sum(sss_01,sss_12,sss_13,sss_25,sss_29,sss_30,sss_32,sss_33,sss_35,sss_36) .
compute sss_bs = sum(sss_02,sss_05,sss_07,sss_08,sss_15,sss_24,sss_27,sss_31,sss_34,sss_39) .
compute sss_tot = sum(sss_tas,sss_es,sss_dis,sss_bs) .
execute.
```

```
variable labels sss_tas "Thrill and Adventure Seeking"
               /sss_es "Experience Seeking"
               /sss_dis "Disinhibition"
               /sss_bs "Boredom Susceptibility"
               /sss_tot "Sensation Seeking Total".
```

	Aussage A	Antwort	Aussage B
33.	Selbst wenn ich genug Geld hätte, würde ich mich nicht mit Leuten zusammuntun, die das Leben eines „Jetsetters“ führen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Ich könnte mir vorstellen, dass mir das Leben eines „Jetsetters“ Spaß machen würde.
34.	Ich mag witzige und geistreiche Menschen, auch wenn sie manchmal auf Kosten anderer Witze machen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Ich mag Leute nicht, die ihren Spaß auf Kosten der Gefühle anderer haben.
35.	Es ist mir unangenehm, so viele Sexszenen in Filmen zu sehen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Ich kann von Sexszenen gar nicht genug bekommen.
36.	Ich fühle mich nach einigen Gläsern Alkohol am wohlsten.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Bei Leuten, die Alkohol brauchen, um sich wohl zu fühlen, ist etwas nicht in Ordnung.
37.	Menschen sollten sich entsprechend gewisser Standards bezüglich Geschmack und Stil kleiden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Jeder Mensch sollte sich so anziehen, wie es ihm gefällt.
38.	Weite Entfernungen in einem Segelboot zu segeln, ist großer Leichtsin.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Ich würde gern mit einem kleinen, aber seetüchtigen Boot über eine weite Strecke segeln.
39.	Ich habe mit dummen und langweiligen Menschen keine Geduld.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Ich finde an fast allen Personen etwas Interessantes.
40.	Einen hohen Berg mit Skiern hinunter zu fahren, ist ein guter Weg auf Krücken zu enden.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> Es macht mir Spaß, eine schnelle Skiabfahrt von einem hohen Berg zu machen.

Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie „ja“ bzw. „nein“ ankreuzen. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten und keine Fangfragen. Bitte arbeiten Sie zügig, und denken Sie nicht zu lange über Ihre Antwort nach. Bitte achten Sie darauf, daß Sie jede Frage beantworten.

	ja	nein
1. Würde Ihnen Wasserskifahren Spaß machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Bleiben Sie gewöhnlich lieber bei Produkten, von denen Sie wissen, daß sie zuverlässig sind, anstatt neue auszuprobieren, um möglicherweise etwas besseres zu finden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Macht es Ihnen Spaß, schon mal ein Risiko einzugehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Würde Ihnen Fallschirmspringen Spaß machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Kommt es vor, daß Sie Dinge spontan kaufen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Tun oder sagen Sie im allgemeinen Dinge, ohne vorher zu überlegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Geraten Sie oft in Schwierigkeiten, weil Sie Dinge tun, ohne sie sich vorher zu überlegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Glauben Sie, daß Per-Anhalten-Fahren eine zu gefährliche Art des Reisens ist?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Springen Sie im Schwimmbad gerne von hohen Sprungtürmen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Sind Sie ein impulsiver Mensch?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Begrüßen Sie neue Erfahrungen und Empfindungen, selbst wenn sie etwas beängstigend und ungewöhnlich sind?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Denken Sie gewöhnlich erst sorgfältig nach, bevor Sie etwas tun?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Würden Sie gerne lernen, ein Flugzeug zu fliegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Tun Sie Dinge oft aus einem momentanen Gefühl heraus?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Denken Sie meistens gründlich nach, bevor Sie etwas sagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Geraten Sie häufig in Situationen, von denen Sie sich später wünschen, Sie kämen wieder heraus?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Begeistern Sie sich manchmal so sehr für neue und aufregende Ideen, daß Sie mögliche nachteilige Folgen übersehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Finden Sie es schwierig, Leute zu verstehen, die beim Bergsteigen Kopf und Kragen riskieren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Macht es Ihnen manchmal Spaß, Dinge zu tun, die ein bißchen beängstigend sind?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Brauchen Sie viel Selbstkontrolle, um sich aus Schwierigkeiten herauszuhalten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Würden Sie zustimmen, daß fast alles, was Spaß macht, ungesetzlich oder unmoralisch ist?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Gehen Sie lieber langsam in kaltes Meerwasser hinein, anstatt schnell hineinzutauchen oder hineinzuspringen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. Sind Sie oft überrascht über die Reaktionen der Leute auf das, was Sie tun oder sagen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

	ja	nein
24. Würden Sie das Gefühl genießen, auf Skiern sehr schnell eine steile Bergabfahrt hinunterzufahren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. Glauben Sie, daß Ausgehen am Abend mehr Spaß macht, wenn es ungeplant ist oder im letzten Moment organisiert wurde?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. Würden Sie gerne Tiefseetauchen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27. Würde Ihnen sehr schnelles Autofahren Spaß machen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Arbeiten Sie gewöhnlich schnell, ohne sich zu bemühen, daß Getane zu überprüfen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. Ändern sich Ihre Interessen häufig?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. Wägen Sie alle Vor- und Nachteile ab, bevor Sie sich für etwas entscheiden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. Würden Sie gerne unterirdische Höhlen erforschen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. Würden Sie sich von einer Arbeit abhalten lassen, die schon mal ein bißchen gefährlich sein kann?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. Ziehen Sie es vor, eine Sache zu überschlafen, bevor Sie eine Entscheidung treffen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. Schreiben Sie zurück, wenn Sie angesprochen werden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. Treffen Sie Ihre Entscheidungen gewöhnlich schnell?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Überprüfen Sie bitte noch einmal, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

SPSS-Syntax zur Skalenbildung

* Eingabe (i7_01 ... i7_35): nein = 0, ja = 1

* Rekodierung

recode i7_02 i7_08 i7_12 i7_15 i7_18 i7_22 i7_30 i7_32 i7_33 (0=1) (1=0).

execute.

* Skalenbildung

compute i7_imp =
sum(i7_05,i7_06,i7_07,i7_10,i7_12,i7_14,i7_15,i7_16,i7_17,i7_20,i7_23,i7_28,i7_29,i7_30,i7_33,
i7_34,i7_35).

compute i7_vent =
sum(i7_01,i7_02,i7_03,i7_04,i7_08,i7_09,i7_11,i7_13,i7_18,i7_19,i7_22,i7_24,i7_26,i7_27,i7_31,
i7_32).

execute.

variable labels i7_imp "Impulsiveness"
/i7_vent "Venturesomeness".

Erklärung gemäß §5 (1) Punkt 5 der Promotionsordnung der Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Dresden

Die vorliegende Arbeit „Molekulargenetische Aspekte dopaminerger Modulation der Responsivität gegenüber Neuheit“ wurde an der Professur für Differentielle und Persönlichkeitspsychologie im Fachbereich Psychologie der Technischen Universität Dresden unter der Betreuung von Prof. Dr. Burkhard Brocke angefertigt.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Dresden, am

.....

Alexander Strobel